Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 144 del 23 giugno 1997 - Serie generale

Spedizione in abbonamento postale (50%) - Roma

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA — Roma - Lunedì, 23 giugno 1997 — SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 124

MINISTERO DELLA SANITÀ

Modificazione all'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «BETAFERON - Interferone Beta».

Modificazione all'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «PUREGON - Follitropina Beta».

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

ESTRATTI, SUNTI E COMUNICATI

MINISTERO DELLA SANITÀ

Modificazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «BETAFERON - Interferone Beta - 1b»

Iscritta nel registro comunitario dei medicinali con i numeri: EU/1/95/003/001-001.

Con decisione della Commissione europea n. C (97) 923 del 3 aprile 1997, notificata alla Repubblica italiana il 7 aprile 1997, pervenuta a questa Amministrazione in data 7 maggio 1997, l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «BETAFERON - Interferone Beta - 1b» è così modificata:

a) l'allegato I (riassunto delle caratteristiche del prodotto) è sostituito dall'allegato 1 della predetta decisione;

b) l'allegato III (foglietto illustrativo) è sostituito dall'allegato 2 della predetta decisione.

ALLEGATO I

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Betaferon

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nel prodotto ricostituito la quantità di interferone beta-1b è pari a 0,25 mg (8,0 milioni di UI) per ml.

La potenza è determinata con un saggio biologico di valutazione dell'effetto citopatico (CPE) che utilizza come riferimento standard l'interferone beta ricombinante OMS.

Betaferon è formulato in modo da contenere 0,3 mg (9,6 milioni di UI) di interferone beta-1b per flaconcino, con un sovradosaggio calcolato del 20%.
L'interferone beta-1b è una sostanza proteica liofilizzata, purificata, sterile, costituita da 165 amminoacidi. Viene prodotto mediante la tecnica del DNA ricombinante da un ceppo di *Escherichia coli* recante un plasmide geneticamente modificato, che contiene un gene dell'interferone umano modificato beta-$_{ser17}$.
L'interferone beta-1b differisce strutturalmente dall'interferone beta umano naturale per la presenza di serina al posto della cisteina in posizione 17, la mancanza di metionina in posizione 1 e l'assenza di frazioni di carboidrati.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere sterile liofilizzata, di colore da bianco a biancastro, per soluzione iniettabile

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Betaferon è indicato per la riduzione della frequenza e gravità delle recidive cliniche in pazienti in grado di deambulare in maniera autonoma (cioè pazienti in grado di camminare senza aiuto), affetti da Sclerosi Multipla (SM) recidivante-remittente caratterizzata da almeno due attacchi con disfunzione neurologica nell'arco dei due anni precedenti, seguiti da recupero completo o parziale.

I pazienti trattati con Betaferon hanno presentato una riduzione della frequenza (30%) e della gravità delle recidive cliniche nonché del numero di ricoveri legati alla malattia. Inoltre vi era un prolungamento dell'intervallo libero da recidive.

Non vi è alcuna prova di un effetto del Betaferon sulla durata delle esacerbazioni, sui sintomi presenti nell'intervallo tra le esacerbazioni o sulla progressione della malattia. Inoltre non esistono dati sull'effetto del Betaferon sulla performance delle attività quotidiane o in campo sociale.

Betaferon non è stato ancora studiato nei pazienti affetti da SM progressiva.

Non vi è alcuna evidenza di un effetto sulla disabilità.

Gli studi clinici mostrano che non tutti i pazienti rispondono al trattamento con Betaferon. Inoltre, in alcuni pazienti e stato osservato un peggioramento degli attacchi, malgrado il trattamento. Non vi sono criteri clinici che permettano di prevedere l'assenza di risposta o il peggioramento nei singoli pazienti da sottoporre a trattamento.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Betaferon va iniziata sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della malattia.

La dose raccomandata di Betaferon è di 0,25 mg (8,0 milioni di UI), contenuti in 1 ml di soluzione ricostituita (cfr. 6.6 "Istruzioni per la preparazione e l'uso"), da iniettare sottocute a giorni alterni.

La dose ottimale non è stata pienamente definita.

Attualmente, non è noto per quanto tempo il paziente debba essere trattato. L'efficacia di un trattamento protratto per più di due anni non è stata ancora sufficientemente dimostrata

Una completa valutazione clinica di tutti i pazienti deve essere effettuata al secondo anno.

La decisione per un trattamento a piu lungo termine va presa su base individuale dal medico curante.

Dati relativi ad un trattamento superiore a tre anni non sono disponibili.

Il trattamento non e consigliato nei pazienti con meno di due esacerbazioni nei due anni precedenti.

Se il paziente non risponde, per esempio vi è una progressione costante della disabilità nell'arco di 6 mesi oppure è necessaria la somministrazione per almeno 3 cicli di ACTH o di corticosteroidi nel corso di un anno malgrado la terapia con Betaferon, il trattamento con Betaferon deve essere interrotto.
Non sono state studiate l'efficacia e la sicurezza di Betaferon nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni. Pertanto Betaferon non deve essere somministrato a pazienti di questa fascia d'età.

4.3 Controindicazioni

Betaferon è controindicato nelle seguenti condizioni:

- gravidanza (vedi sezione 4.6),
- pazienti con anamnesi di ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante o all'albumina umana,
- pazienti con anamnesi di disturbi depressivi gravi e/o ideazione suicidaria,
- pazienti con epatopatia scompensata,
- pazienti con epilessia non adeguatamente controllata da trattamento.

Si possono riscontrare reazioni serie da ipersensibilità (reazioni acute rare, ma gravi come broncospasmo, anafilassi e orticaria). In presenza di reazioni gravi Betaferon deve essere sospeso e va istituito un intervento medico appropriato.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impego

I pazienti da trattare con Betaferon devono essere informati che disturbi depressivi e ideazione suicidaria possono costituire effetti collaterali del trattamento e che, qualora si verifichino, devono essere immediatamente segnalati al medico curante. In rari casi questi sintomi possono esitare in un tentativo di suicidio. I pazienti che manifestino disturbi depressivi e ideazione suicidaria dovranno essere strettamente monitorati, e si dovrà prendere in considerazione la sospensione del trattamento.

Betaferon deve essere somministrato con prudenza nei pazienti con anamnesi di crisi convulsive e di disturbi depressivi e in pazienti trattati con antiepilettici (vedi la sezione sulle interazioni). Il farmaco deve essere usato con cautela anche nei pazienti con disturbi depressivi in atto e in quelli affetti da disturbi cardiaci preesistenti.

E' opportuno usare cautela nel somministrare Betaferon a pazienti con mielosoppressione; i soggetti che vanno incontro a neutropenia dovranno essere accuratamente monitorati per la possibile insorgenza di febbre o di infezioni.

Si possono riscontrare reazioni serie da ipersensibilità (reazioni acute rare, ma gravi come broncospasmo, anafilassi e orticaria). In presenza di reazioni gravi, Betaferon deve essere sospeso e va istituito un intervento medico appropriato. Eventi avversi di altro tipo, di entità moderata o grave, possono richiedere modifiche della posologia di Betaferon o anche la sospensione del trattamento.

Prima di iniziare il trattamento con Betaferon, ed in corso di terapia, deve essere effettuata, ad intervalli regolari, una conta leucocitaria differenziale e va misurata la concentrazione di SGOT e SGPT.

Non ci sono dati su pazienti con ridotta funzionalità renale. La funzione renale deve essere monitorata attentamente quando questi pazienti vengono sottoposti a terapia con Betaferon.

Negli studi condotti nella SM, il 45% dei pazienti ha sviluppato, in almeno un'occasione, un'attività sierica neutralizzante l'interferone beta-1b. In un terzo di questi l'attività neutralizzante è stata confermata da due titolazioni positive consecutive. Tale sviluppo di attività neutralizzante è associato ad una riduzione dell'efficacia clinica, che diviene evidente dopo 18 - 24 mesi.

Allo sviluppo dell'attività neutralizzante non sono stati associati eventi avversi nuovi. Comunque, non e stata indagata la possibilità di reattività crociata con l'interferone beta endogeno.

Si dispone di dati sporadici relativi a pazienti che hanno sviluppato attività neutralizzante ed hanno completato la terapia con Betaferon.

Nei pazienti che usano Betaferon (vedi la sezione "4.8 - Effetti indesiderati"), è stata riferita la comparsa di necrosi nella sede di iniezione. Questa può essere estesa e può interessare lo strato muscolare così come lo strato adiposo causando quindi la formazione di cicatrici. Occasionalmente è necessario lo sbrigliamento e, meno frequentemente, un innesto cutaneo e la guarigione puo richiedere fino a 6 mesi.

Nei pazienti con lesioni multiple Betaferon deve essere interrotto fino a guarigione avvenuta. I pazienti con lesioni singole possono continuare il trattamento con Betaferon a condizione che la necrosi non sia troppo estesa, poichè alcuni pazienti hanno riscontrato la guarigione delle lesioni cutanee necrotiche mentre erano ancora in trattamento con Betaferon.

Per ridurre al minimo il rischio di necrosi nella sede di iniezione è necessario informare il paziente di
- adottare tecniche di iniezione in asepsi
- alternare le sedi di iniezione ad ogni somministrazione

Le procedure di autoiniezione devono essere riverificate periodicamente specialmente nel caso in cui si siano verificate reazioni in sede di iniezione.

4.5 Interazione con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Non sono stati condotti studi formali di interazione con Betaferon.

L'effetto della somministrazione a giorni alterni di 0,25 mg (8,0 milioni di UI) di Betaferon sul metabolismo di fàrmaci in pazienti con SM non è noto. La somministrazione, per periodi fino a 28 giorni, di corticosteroidi o di ACTH per la terapia delle recidive è risultata ben tollerata dai soggetti in trattamento con Betaferon.

Data la mancanza di esperienza clinica, nei pazienti con SM l'uso concomitante di Betaferon e di immunomodulatori diversi dai corticosteroidi o dall'ACTH è sconsigliato.

E' stato segnalato che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi epatici dipendenti dal citocromo P450 nell'uomo e negli animali. E' necessario essere prudenti nei casi in cui Betaferon venga somministrato in associazione a farmaci che presentano un ristretto indice terapeutico e la cui "clearance" è largamente dipendente dal sistema del citocromo P450 epatico, ad es. gli antiepilettici.

Non sono stati condotti studi d'interazione con antiepilettici

Effetti sui dati di laboratorio:
Alla dose raccomandata, si può osservare leucopenia (linfopenia, neutropenia), o aumento della SGPT. Ipocalcemia, iperuricemia, o aumento della SGOT sembrano essere associati alla somministrazione di Betaferon.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Non è noto se Betaferon possa provocare danni al feto qualora somministrato ad una donna in stato di gravidanza o se possa alterare la capacità riproduttiva umana. Nell'ambito di studi clinici controllati, sono stati riportati casi di aborto spontaneo in soggetti affetti da SM. L'Interferone beta-1b umano ricombinante è risultato embriotossico in studi su scimmie Rhesus, in cui ha causato morte dei feti al livello di dose più elevata. Di conseguenza, Betaferon è controindicato in gravidanza e le donne in età fertile devono adottare metodi contraccettivi adeguati. Se la paziente rimane incinta o programma di avviare una gravidanza nel periodo in cui sta utilizzando Betaferon, deve essere informata sui rischi potenziali e si deve raccomandare di sospendere la terapia (per i risultati degli studi preclinici, cfr. la sezione 5.3).

Non è noto se l'interferone beta-1b venga escreto nel latte umano. A causa del rischio potenziale di reazioni avverse serie al Betaferon nel lattante, occorre decidere se sospendere l'allattamento o la somministrazione del farmaco.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Questo aspetto non è stato indagato.

Eventi avversi a livello di sistema nervoso centrale associati all'uso di Betaferon potrebbero influenzare, in pazienti sensibili, la capacità di guida e dell'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

L'esperienza con Betaferon nei soggetti affetti da SM è limitata, pertanto potrebbero non essere stati ancora osservati eventi avversi a bassa incidenza.

Dopo somministrazione di Betaferon si sono verificate frequentemente reazioni nella sede di iniezione. Eritema, gonfiore, alterazioni del colorito della cute, infiammazione, dolore, ipersensibilità, necrosi e reazioni aspecifiche sono state associate significativamente al trattamento con 0,25 mg (8,0 milioni di UI) di Betaferon. Generalmente la percentuale di incidenza di queste reazioni nella sede di iniezione diminuiva nel tempo.

Si debbono avvertire i pazienti di consultare il proprio medico prima di continuare il trattamento con Betaferon qualora notino fissurazioni cutanee che possono essere associate con gonfiore o fuoriuscita di liquido dalla sede di iniezione (vedi "4.4 Avvertenze speciali e precauzioni particolari per l'uso").

E' stato frequentemente osservato un complesso sintomatologico simil-influenzale (febbre, brividi, mialgie, malessere generale o sudorazione). La percentuale di incidenza di questi sintomi si riduceva nel tempo.

Si possono riscontrare reazioni serie da ipersensibilità (reazioni acute rare, ma gravi, come broncospasmo, anafilassi e orticaria). In presenza di reazioni gravi, Betaferon deve essere sospeso e va istituito un intervento medico appropriato.

Nelle donne in età pre-menopausale possono presentarsi disturbi mestruali.

Sono stati osservati eventi avversi a carico del Sistema Nervoso Centrale (SNC), tra cui depressione, ansia, labilità emotiva, depersonalizzazione, convulsioni, tentativi di suicidio e confusione mentale.

4.9 Sovradosaggio

L'interferone beta-1b è stato somministrato senza eventi avversi gravi che compromettano le funzioni vitali a pazienti adulti portatori di neoplasia maligna a dosi individuali fino a 5,5 mg (176 milioni di UI) e.v. tre volte alla settimana.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: citochine, codice ATC L03AA

Gli interferoni appartengono alla famiglia delle citochine, che sono proteine di origine naturale. Gli interferoni hanno un peso molecolare compreso tra 15.000 e 21.000 dalton. Sono state identificate tre classi principali di interferoni: alfa, beta e gamma. L'interferone alfa, l'interferone beta e l'interferone gamma possiedono attività biologiche sovrapponibili, ma distinte. Le attività dell'interferone beta-1b sono specie-specifiche e, di conseguenza, le informazioni farmacologiche più pertinenti sull'interferone beta-1b derivano da studi su cellule umane in coltura o da studi *in vivo* nell'uomo.

E' stato dimostrato che l'interferone beta-1b possiede proprietà sia antivirali sia immunomodulanti. I meccanismi mediante i quali l'interferone beta-1b esercita i suoi effetti nella SM non sono ancora chiaramente definiti. Comunque, è noto che le proprietà dell'interferone beta-1b di modificare la risposta biologica sono mediate dalla sua interazione con recettori cellulari specifici localizzati sulla superficie delle cellule umane. Il legame dell'interferone beta-1b con questi recettori induce l'espressione di una serie di prodotti genici, che si ritiene siano i mediatori delle attività biologiche dell'interferone beta-1b. Un certo numero di questi prodotti è stato determinato nelle frazioni sierica e cellulare del sangue prelevato da pazienti trattati con l'interferone beta-1b. L'interferone beta-1b da un lato riduce l'affinità di legame, dall'altro incrementa l'internalizzazione e la degradazione dei recettori per l'interferone gamma. L'interferone beta-1b inoltre potenzia l'attività soppressiva delle cellule mononucleate del sangue periferico.

Non sono stati effettuati studi specifici riguardo all'influenza di Betaferon sui sistemi cardiovascolare e respiratorio e sulla funzionalità degli organi endocrini.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I livelli sierici del farmaco sono stati rilevati in pazienti e volontari per mezzo di un saggio biologico non completamente specifico. Tra 1 e 8 ore dopo iniezione sottocutanea di 0,5 mg (16,0 milioni di UI) di interferone beta-1b sono stati osservati livelli sierici massimi di circa 40 UI/ml. Da vari studi è stato possibile stimare che le velocità medie di "clearance" e le emivite delle fasi di eliminazione dal siero erano al massimo 30 $ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ e 5 ore, rispettivamente. L'iniezione del farmaco a giorni alterni non determina un incremento dei livelli sierici e la farmacocinetica non sembra variare durante la terapia.

La biodisponibilità assoluta dell'interferone beta-1b somministrato sottocute era approssimativamente del 50%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi di tossicità acuta. Poiché i roditori non reagiscono all'interferone beta umano, studi con dosi ripetute sono stati effettuati su scimmie Rhesus. Sono stati osservati ipertermia transitoria, un innalzamento significativo dei linfociti ed un decremento significativo delle piastrine e dei neutrofili segmentati. Non sono stati condotti studi a lungo termine. Studi sulla riproduzione nelle scimmie Rhesus hanno evidenziato tossicità materna e fetale, che ha dato luogo a mortalità prenatale. Non si sono riscontrate malformazioni negli animali sopravvissuti. Non sono state condotte sperimentazioni sulla fertilità. Non si è osservata alcuna influenza sul ciclo dell'estro nella scimmia. L'esperienza con altri inferferoni indica un potenziale di compromissione della fertilità maschile e femminile.

In uno studio singolo di genotossicità (test di Ames) non e stato osservato alcun effetto mutageno. Studi di carcinogenesi non sono stati condotti. Un test di trasformazione cellulare *in vitro* non ha fornito indicazione di potenziale tumorigeno. Gli studi di tollerabilità locale dopo somministrazione sottocutanea sono stati negativi. Comunque, negli studi clinici sono state osservate reazioni locali dopo uso di Betaferon.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Albumina umana	Ph. Eur.
Destrosio	Ph. Eur.

6.2 Incompatibilità

Nessuna conosciuta.

6.3 Periodo di validità

- del prodotto a confezionamento integro:
18 mesi a 2-8°C a partire dalla data della filtrazione sterile della soluzione formulata in bulk;

- dopo ricostituzione in conformità con le istruzioni:
fino a 3 ore alla temperatura di 2- 8°C.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a 2- 8°C prima e dopo ricostituzione.

6.5 Natura contenuto della confezione

Flaconcino da 3 ml di vetro trasparente con tappo in gomma butilica da 13 mm e sigillo in alluminio.

Ciascun flaconcino di Betaferon è corredato da una fiala separata di solvente contenente 2 ml di soluzione sterile di cloruro di sodio (0,54% p/v). Il solvente è contenuto in un flaconcino da 3 ml con tappo di gomma butilica da 13 mm e sigillo in alluminio.
Ogni confezione di Betaferon contiene 5, oppure 15, flaconcini di interferone beta-1b e 5, oppure 15, flaconcini di soluzione di sodio cloruro allo 0,54%.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale medicinale (se necessario)

Per ricostituire il liofilizzato di interferone beta-1b per l'iniezione, usare siringa ed ago sterili per iniettare 1,2 ml del solvente fornito (cloruro di sodio in soluzione allo 0,54% p/v) nel flaconcino di Betaferon. Disciogliere la polvere completamente senza agitare. Controllare visivamente il prodotto ricostituito prima dell'uso. Scartare il prodotto se contiene particelle in sospensione o se e di colore alterato. La soluzione ricostituita contiene 0,25 mg (8,0 milioni di UI) di interferone beta-1b per ml.

Conservare correttamente i farmaci e tenerli fuori dalla portata dei bambini.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Schering AG
D-13342 Berlino (Germania)
Telefono: 0049 - 30 - 468 - 1111

8. NUMEROS DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/95/003/001, EU/1/95/003/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30.11.1995

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

ALLEGATO III
FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Betaferon

Informazioni importanti: si prega di leggere attentamente.

Betaferon contiene le seguenti sostanze (Composizione)

Principio attivo:
1 ml della soluzione preparata per l'iniezione contiene 0,25 mg (8 milioni di UI) di interferone beta-1b.

Betaferon è formulato in modo da contenere 0,3 mg (9,6 milioni di UI) di interferone beta-1 b per flaconcino, per un sovrariempimento calcolato del 20%.

Eccipienti:
albumina umana, destrosio.

Quali confezioni di Betaferon sono disponibili?

Ogni confezione di Betaferon contiene 5, oppure 15, flaconcini di
interferone beta-1b e 5, oppure 15, flaconcini di soluzione di sodio cloruro allo 0,54%.

Come agisce il Betaferon?
(Proprietà del preparato)

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia del Sistema Nervoso Centrale (SNC) (ossia del cervello e del midollo spinale), di cui non si conosce ancora la causa precisa. Si ritiene che nel processo che danneggia il SNC svolga un ruolo importante una risposta anomala del sistema immunitario dell'organismo.

E' stato dimostrato che l'interferone beta-1b modifica la risposta del sistema immunitario.

Gli interferoni appartengono alla famiglia delle citochine, che sono proteine di origine naturale.

Chi è responsabile di Betaferon?
(Nome e indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore)

Schering AG,
D-13342 Berlino
Germania

Per quale scopo si usa Betaferon? (Indicazioni)

Betaferon è indicato per il trattamento di pazienti con autonomia deambulatoria (che sono in grado di camminare da soli), affetti da SM recidivante-remittente caratterizzata da almeno due episodi di disfunzione neurologica nell'arco di due anni, seguiti da recupero completo o parziale. In questa popolazione di pazienti Betaferon ha mostrato di ridurre la frequenza e la gravità delle recidive cliniche, di ridurre il numero di ospedalizzazioni legate alla SM e di prolungare il periodo libero da recidive.

Non c'è evidenza di un effetto di Betaferon sulla durata degli attacchi, sui sintomi presenti tra un attacco e l'altro o sulla progressione della malattia. L'effetto di Betaferon sull'esecuzione delle attività quotidiane o in campo sociale non è noto.

Betaferon non è stato ancora studiato nei pazienti con SM progressiva.

Non vi è evidenza di un effetto sulla disabilità.

Gli studi clinici mostrano che non tutti i pazienti rispondono al trattamento con Betaferon. In alcuni pazienti e stato osservato un peggioramento dei sintomi nel corso degli attacchi, nonostante il trattamento. Non è possibile prevedere quali pazienti non risponderanno o per quali si avra un peggioramento dei sintomi nonostante il trattamento.

Quando non deve essere usato Betaferon ?
(Controindicazioni)

Non si deve usare Betaferon in caso di gravidanza o se esistano precedenti di ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante o all'albumina umana.

Non si deve usare Betaferon sotto i 18 anni poiché non è stato sperimentato in questo gruppo d'età. Betaferon non deve inoltre essere usato se si hanno in anamnesi depressione grave e/o propositi suicidi, insufficienza epatica o epilessia non adeguatamente trattata.

Se si manifesta una reazione seria da ipersensibilità, il trattamento con Betaferon deve essere interrotto.

Quali precauzioni si devono adottare nell'impiego di Betaferon?

Alcuni pazienti hanno segnalato depressione e propositi suicidi. In rari casi questo stato puo portare a un tentativo di suicidio. Chi presentasse questi sintomi, deve contattare immediatamente il proprio medico.

Chi in passato ha avuto convulsioni o depressione, oppure soffre di disturbi cardiaci preesistenti, deve usare cautela nell'impiego di Betaferon.
Cautela deve essere usata anche quando vengano assunti farmaci antiepilettici.

Betaferon deve inoltre essere impiegato con cautela in caso di disturbi del midollo osseo. Se il numero dei globuli bianchi diminuisce il medico deve controllare attentamente il possibile sviluppo di febbre o di infezioni.

Non è noto se Betaferon abbia un effetto negativo sulla fertilità umana ma, in base all'esperienza con altri interferoni, non può essere esclusa una diminuzione della fertilità maschile o femminile.

Non vi sono informazioni sull'uso di Betaferon nei pazienti con problemi renali. Pertanto in presenza di tali problemi la funzione renale deve essere tenuta sotto osservazione durante il trattamento.

In corso di trattamento con Betaferon l'organismo potrebbe produrre sostanze che potrebbero ridurre l'efficacia del trattamento stesso. Si parla in questo caso di attività neutralizzante, che pero si presenta solo in alcuni pazienti. Comunque, non è possibile prevedere se un paziente appartenga o meno a questo gruppo in cui l'efficacia è ridotta.

In pazienti trattati con Betaferon è stata riferita la comparsa di necrosi in sede d'iniezione. Questa può essere estesa e può interessare lo strato muscolare cosi come lo strato adiposo causando quindi la formazione di cicatrici. Occasionalmente è necessario lo sbrigliamento e, meno frequentemente, un innesto cutaneo e la guarigione può richiedere fino a 6 mesi.
Nei pazienti con lesioni multiple Betaferon deve essere interrotto fino a guarigione avvenuta. I pazienti con lesioni singole possono continuare il trattamento con Betaferon a condizione che la necrosi non sia troppo estesa, poichè alcuni pazienti hanno riscontrato la guarigione delle lesioni cutanee necrotiche mentre erano ancora in trattamento con Betaferon

Per ridurre al minimo il rischio di necrosi nella sede di iniezione è necessario informare il paziente di
- adottare tecniche di iniezione in asepsi
- alternare le sedi di iniezione ad ogni somministrazione

Le procedure di autoiniezione devono essere riverificate periodicamente specialmente nel caso in cui si siano verificate reazioni in sede di iniezione.

Si può usare Betaferon durante la gravidanza e l'allattamento?

Betaferon non deve essere usato in gravidanza o nel caso si intenda avviare una gravidanza. In quest'ultimo caso, è opportuno parlare prima col proprio medico. Le donne in età fertile devono adottare idonee misure contraccettive nel periodo in cui assumono Betaferon. Nell'evenienza di una gravidanza si deve interrompere il trattamento e contattare immediatamente il medico.

Non è noto se l'interferone beta-1b venga escreto nel latte umano. Tuttavia, poiché sono teoricamente possibili reazioni avverse serie all'interferone beta-1b nei bambini allattati al seno, è opportuno parlare col proprio medico per decidere se interrompere l'allattamento o la terapia con Betaferon.

Cosa bisogna sapere nel caso di assunzione contemporanea di altri farmaci (Interazioni)

Betaferon non deve essere usato contemporaneamente a sostanze che modificano la risposta immunitaria, ad eccezione dei corticosteroidi o dell'ACTH.

Deve essere usata prudenza nell'impiego di interferone beta-1b insieme con altri farmaci che per il loro metabolismo si avvalgono di un particolare sistema di enzimi epatici (noto come sistema del citocromo P450). Tra questi farmaci sono inclusi alcuni antipiretici (farmaci contro la febbre ed il dolore) ampiamente usati, i contraccettivi orali e gli antiepilettici.

Come si usa Betaferon?
(Posologia e modalità di somministrazione)

La terapia con Betaferon va iniziata sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della malattia.

Attualmente non è noto quanto a lungo debba durare il trattamento con Betaferon. L'efficacia di questa terapia per piu di due anni non è stata stabilita.
La durata del trattamento deve essere decisa dal medico.

Il trattamento non è raccomandato se si sono verificati meno di due attacchi di SM nei due anni precedenti.

Prima della somministrazione, va preparata la soluzione di Betaferon da iniettare utilizzando un flaconcino contenente Betaferon e 1,2 ml di liquido da un flaconcino di solvente. Quindi va iniettato per via sottocutanea (sotto la pelle) 1,0 ml della soluzione di Betaferon preparata per l'iniezione, un giorno sì e uno no. La dose iniettata equivale a 0,25 mg (8 milioni di UI).

Tutto questo può essere fatto dal medico, o da un suo assistente, oppure dal paziente stesso, dopo che sia stato scrupolosamente e sufficientemente istruito e addestrato. Come ausilio per l'autosomministrazione sottocutanea di Betaferon, questo foglio illustrativo contiene istruzioni dettagliate per l'autoiniezione, che spiegano anche come preparare la soluzione di Betaferon da iniettare.

Cosa fare se si omette un'iniezione

Nel caso si dimentichi di fare l'iniezione al momento giusto, bisogna farla appena ci si ricorda. L'iniezione successiva andrà fatta 48 ore più tardi.

Quale effetto può avere il sovradosaggio di Betaferon?
(Sovradosaggio)

La somministrazione di una dose di Betaferon di molte volte superiore a quella consigliata per il trattamento della SM non ha provocato situazioni pericolose per la vita. Comunque, nel caso di sovradosaggio accidentale si consulti il medico che ha prescritto il Betaferon. Il medico deve essere consultato anche se, per errore, l'iniezione è stata fatta troppo di frequente (ad es. un iniezione ogni 24 ore invece che ogni 48 ore).

Possono insorgere effetti collaterali durante l'uso di Betaferon?

Nella sede di iniezione si riscontrano frequentemente reazioni quali arrossamento, gonfiore, alterazioni del colorito cutaneo, infiammazione, dolore, ipersensibilità, lesione della cute e distruzione del tessuto (necrosi) e reazioni non specifiche (vedi "Quali precauzioni si devono adottare nell'impiego di Betaferon?"). Tali reazioni nella sede d'iniezione di solito si verificano meno frequentemente col passare del tempo.

Con una certa frequenza è stata osservata una sintomatologia di tipo influenzale (febbre, brividi, dolore muscolare, una sensazione generale di malessere, sudorazione). La frequenza di tali sintomi diminuiva nel tempo.

Nelle donne in età pre-menopausale possono presentarsi disturbi mestruali.

Sono stati osservati eventi avversi relativi al Sistema Nervoso Centrale (SNC), fra cui depressione, ansia, instabilità emotiva, perdita del senso di identità o di realtà (depersonalizzazione), convulsioni, tentativi di suicidio e stato confusionale.

Reazioni serie da ipersensibilità sono rare. Se si verifica una reazione grave, è bene consultare immediatamente il medico.

Può riscontrarsi diminuzione del numero dei globuli bianchi e aumento dell'attività di enzimi strettamente connessi con la funzione del fegato. Di conseguenza, prima del trattamento e regolarmente in corso di terapia è opportuno effettuare una conta leucocitaria differenziale ed esami ematochimici (SGOT, SGPT).

Nel caso di effetti collaterali gravi o diversi da quelli descritti, si prega di informare il medico.

Come si conserva Betaferon?

Betaferon deve essere mantenuto al freddo (tra i 2 e gli 8°C). Prima della ricostituzione (cioè prima della preparazione della soluzione da iniettare), conservarlo in frigorifero (non nel congelatore o nello scomparto del ghiaccio). Se, dopo la ricostituzione, non si può fare subito l'iniezione, la soluzione ricostituita può essere conservata in frigorifero (non nel congelatore o nello scomparto del ghiaccio) per un massimo di 3 ore.

Porre attenzione alla data di scadenza riportata sulla confezione; non utilizzare il medicinale dopo tale data.

Conservare tutti i farmaci in maniera corretta e tenerli fuori dalla portata dei bambini.

Ultimo aggiornamento del presente foglio illustrativo: 23.09.96

Appendice.

ISTRUZIONI PER L'AUTOINIEZIONE

Le istruzioni che seguono hanno lo scopo di spiegare come preparare Betaferon per la somministrazione e come procedere per iniettarsi il prodotto. Si prega di leggere le istruzioni con attenzione e di seguirle passo passo. Il medico, o un suo assistente, forniranno istruzioni e assistenza per apprendere questa procedura e la tecnica dell'autosomministrazione. Non tentare l'autosomministrazione finché non si è sicuri di aver compreso quanto è necessario fare per preparare la soluzione iniettiva e autosomministrarla.

Le istruzioni comprendono i seguenti punti principali:

I Predisporre tutto per l'autoiniezione.

II Aspirare il solvente (soluzione di cloruro di sodio) nella siringa.

III Iniettare la quantità di solvente richiesta (1,2 ml) nel flaconcino di Betaferon.

IV Aspirare la quantità richiesta di soluzione da iniettare (1,0 ml) nella siringa.

V Scegliere e preparare la sede per l'iniezione e iniettare la soluzione di Betaferon (1,0 ml) per via sottocutanea (sotto la pelle).

I Predisporre tutto per l'autoiniezione

1. Predisporre tutto il necessario prima di procedere.

Si avrà bisogno di:

- flaconcino di solvente (cloruro di sodio allo 0,54%) per il Betaferon
- flaconcino di Betaferon
- siringa da 2 ml o da 2,5 ml
- ago n. 21,
- ago n. 27
- batuffoli imbevuti di alcool
- cestello getta-rifiuti (contenitore per siringhe ed aghi usati)

2. Lavarsi accuratamente le mani con acqua e sapone.

3. Togliere il coperchio protettivo da entrambi i flaconcini.

4. Utilizzare i batuffoli imbevuti di alcool per pulire il tappo dei flaconcini; usare batuffoli diversi per i due flaconcini, passandoli in una sola direzione.

N.B.: Lasciare il batuffolo imbevuto di alcool sopra ciascun flaconcino fino al momento dell'uso.

II Aspirare il solvente (soluzione di cloruro di sodio) nella siringa.

Per sciogliere la polvere bianca che è contenuta nel flaconcino di Betaferon, deve essere usato solo il flaconcino di solvente (liquido) che si trova nella confezione del farmaco prescritto.

1. Tenendo le mani su una superficie stabile, estrarre la siringa dal suo involucro. Non toccare la punta (il raccordo) della siringa

2. Estrarre l'ago n. 21 dall'involucro e posizionarlo fermamente sul raccordo della siringa. Togliere il cappuccio protettivo dall'ago. Non toccare l'ago.

3. Tirare indietro lo stantuffo fino al segno corrispondente a 1,2 ml.

N.B. Leggere l'etichetta posta sui flaconcini, individuare il flaconcino con il solvente e gettare via il batuffolo imbevuto di alcool che vi si trova sopra.

4. Mantenendo il flaconcino di solvente su una superficie stabile, inserire lentamente l'ago attraverso il tappo di gomma, appena all'interno del flaconcino.

N.B.: Nell'inserire ed estrarre gli aghi dai flaconcini, assicurarsi di non toccare gli aghi stessi o i tappi di gomma dei flaconcini con le mani.
Se si tocca inavvertitamente un tappo, pulirlo con un nuovo batuffolo imbevuto di alcool.
Se si tocca un ago o il raccordo di una siringa, gettarli via nel cestello getta-rifiuti e ricominciare con ago o siringa nuovi.
Se l'ago viene a contatto con una qualsiasi superficie, gettarlo via nel cestello getta-rifiuti e ricominciare con uno nuovo.

5. Spingere lo stantuffo completamente per far uscire aria all'interno del flaconcino (lasciare l'ago nel flaconcino del solvente).

6. Capovolgere sottosopra il flaconcino col solvente.

N.B. Mantenere la punta dell'ago nel liquido.

7. Appoggiando le mani su una superficie stabile, tenere il flaconcino e la siringa in una mano e, con l'altra mano, retrarre lo stantuffo della siringa fino al segno corrispondente a 1,2 ml (per aspirare esattamente questa quantità di liquido).

8. Tenendo ancora il flaconcino rovesciato, dare dei leggeri colpetti alla siringa per far risalire eventuali bolle d'aria fino all'estremità superiore del cilindro della siringa.

9. Con attenzione spingere lo stantuffo per far uscire SOLO L'ARIA attraverso l'ago. Assicurarsi che la siringa contenga 1,2 ml di solvente.

10. Estrarre siringa ed ago, senza separarli dal flaconcino di solvente.

III Iniettare la quantità di solvente richiesta (1,2 ml) nel flaconcino di Betaferon.

N.B.: Prendere il flaconcino di Betaferon e gettare via il batuffolo imbevuto di alcool lasciatovi sopra.

1. Tenendo il flaconcino di Betaferon su una superficie stabile, inserire lentamente l'ago della siringa (che contiene 1,2 ml di liquido) del tutto attraverso il tappo del flaconcino.

2. Spingere lentamente lo stantuffo, dirigendo l'ago verso la parete del flaconcino per far sì che il liquido scenda lungo la parete interna (iniettare il solvente direttamente sulla polvere causerebbe formazione di schiuma eccessiva).

3. Assicurarsi che l'ago non venga a contatto con la polvere o con la soluzione che si forma.

4. Dopo che il solvente contenuto nella siringa è stato completamente iniettato all'interno del flaconcino di Betaferon, tenere fermo il flaconcino tra il pollice, l'indice e il medio mentre l'ago e la siringa restano in mano.

5. Ruotare delicatamente la mano per dissolvere del tutto la polvere bianca di Betaferon. NON AGITARE!

6. Osservare attentamente la soluzione (che deve essere limpida).

N.B. Se la miscela contiene delle particelle o presenta qualche colorazione, gettarla via e ricominciare da capo.

IV Aspirare la quantità richiesta di soluzione da iniettare (1,0 ml) nella siringa.

1. Inclinare leggermente il flaconcino con la soluzione di Betaferon e tenere la punta dell'ago nel punto più basso del flaconcino.

N.B.: Tenere la punta dell'ago nel liquido.

2. Ritirare lo stantuffo per aspirare 1,0 ml di liquido nella siringa.
3. Girare il flaconcino sottosopra e tenere la siringa con l'ago rivolto verso l'alto.
4. Dare dei leggeri colpetti alla siringa fino a che ogni bolla d'aria sia risalita fino all'estremità superiore del cilindro della siringa.
5. Con attenzione pressare lo stantuffo per eliminare SOLO L'ARIA attraverso l'ago.
6. Staccare la siringa dall'ago. Lasciare l'ago nel flaconcino.
7. Appoggiare la siringa (senza l'ago) su un ripiano. Assicurarsi che il raccordo della siringa non tocchi la superficie.
8. Prendere l'ago n. 27, toglierlo dal suo involucro e inserirlo fermamente nel raccordo della siringa.
9. Gettare via il quantitativo di soluzione non utilizzata rimasto nel flaconcino, con l'ago inserito.

N.B.: L'iniezione deve essere effettuata subito dopo la miscelazione dei componenti; se l'iniezione non può essere fatta immediatamente, refrigerare la soluzione ed iniettarla entro 3 ore. Non congelare.

V Scegliere e preparare la sede per l'iniezione e iniettare la soluzione di Betaferon (1,0 ml) per via sottocutanea (sotto la pelle)

1. Scegliere una sede per l'iniezione. La siringa può essere tenuta a piacimento come una matita o come una freccetta. Utilizzare un'area differente ogni giorno nel quale si pratica l'iniezione (vedi "Alternare le sedi di iniezione"). Le sedi di iniezione devono essere nelle seguenti aree:

- braccia (parte posteriore)
- addome (eccetto la zona attorno all'ombelico e la vita)
- natiche
- cosce (parte anteriore e laterale esclusi inguine e ginocchio)

N.B.: Non utilizzare zone in cui si percepiscano tumefazioni, protuberanze, noduli compatti o dolore. Non utilizzare alcuna area nella quale la cute presenti colorito alterato, retrazioni, croste o ferite. Parlare con il medico o con il farmacista di queste o di qualsiasi altra condizione anomala che venga notata.

2. Utilizzare un batuffolo imbevuto di alcool per pulire la pelle nella sede prescelta per l'iniezione; lasciar asciugare all'aria.
3. Gettare via il batuffolo.

4. Prendere la siringa con l'ago n. 27. Togliere il cappuccio di protezione dall'ago. Assicurarsi di non toccare l'ago.

5. Pizzicare leggermente la pelle tra le dita (per sollevarla un po').

6. Tenendo il polso appoggiato sulla pelle accanto all'area prescelta, introdurre l'ago nella pelle con un'angolazione di 90°, con movimento rapido e deciso.

7. Iniettare il farmaco spingendo in modo leggero e costante (spingere lo stantuffo completamente finché la siringa non sia vuota).

8. Appoggiare e trattenere un tampone sulla sede dell'iniezione. Estrarre l'ago dalla pelle.

9. Massaggiare delicatamente il punto in cui è stata fatta l'iniezione con un po' di cotone o di garza asciutti.

10. Gettare via la siringa e l'ago nel cestello getta-rifiuti.

SEDI PER L'INIEZIONE

Scegliere la sede

Il prodotto Betaferon (interferone beta-1b) deve essere iniettato nel tessuto sottocutaneo (sotto la pelle). Le aree migliori per l'iniezione sono quelle in cui la pelle è meno aderente agli strati sottostanti, che presentano una superficie liscia e sono distanti da articolazioni, nervi, ossa e altre strutture importanti.

Ogni giorno in cui va fatta l'iniezione, si può scegliere una delle sedi individuate nella figura. Può essere utile stabilire dove fare l'iniezione prima di preparare la siringa.

Se qualche sede risulta difficile da raggiungere, il paziente può rivolgersi per un aiuto a chi gli presta assistenza o a qualcuno esperto nel praticare iniezioni.

Alternare le sedi di iniezione

E' necessario scegliere una nuova sede per ciascuna iniezione poiché il cambiamento di sede ogni volta dà tempo alla zona di ristabilirsi ed aiuta a prevenire le infezioni. E' buona norma individuare la sede dell'iniezione prima di preparare la siringa. Lo schema riportato nella figura sarà d'aiuto per cambiare la sede di iniezione in modo corretto. Per esempio, se si somministra la prima iniezione sul lato destro dell'addome, è bene scegliere il lato sinistro per la seconda iniezione, poi spostarsi alla coscia destra per la terza e così via riferendosi alla figura fino a che siano state utilizzate quante più possibili delle aree adatte del corpo. Conviene tenere nota di dove e quando è stata fatta l'ultima iniezione. Un modo per fare ciò è quello di annotare questa informazione sull'allegato "Calendario per la registrazione del trattamento".

Seguendo questo schema si tornerà alla prima area utilizzata (nel nostro esempio il lato destro dell'addome) dopo 8 iniezioni (16 giorni). A questo punto, comunque, sempre riferendoci alla figura, non si dovrà utilizzare la stessa sezione scelta all'interno di quell'area per la prima iniezione, ma la sezione che ne è più distante. Se tutte le aree utilizzate dovessero risultare dolenti, parlare con il medico per individuare altre possibili sedi di iniezione.

Per ogni informazione si prega di prendere contatto con il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Österreich
Postfach 50
A- 1147 Wien
Tel. (0222) 97037

Belgique / België /Luxembourg
J.E. Mommaertslaan 14
B- 1831 Diegem
Tel. 02-7204900

Deutschland
D- 13342 Berlin
Tel. 01 30-112322

Danmark
Fjeldhammervej 8
DK- 2610 Rødovre
Tel. 36 70 5555

España
C. Méndez Alvaro, 55
E- 28045 Madrid
Tel. 902 246246

France
Rue de Toufflers
F- 59390 Lys-Lez-Lannoy
Tel. 20.81.37.00

Suomi
Eerikinkatu 24
SF-00100 Helsinki
Tel. 90 685 0440

United Kingdom
The Brow
GB-Burgess Hill, West Sussex,
RH15 9NE
Tel. 01444-232323

Ελλαδα
GR-104 32 ΑΘΗΝΑ, Βερανζέρου 33
τηλ. 01-5225379
GR-542 49 ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, Νέα Εγνατία 287
τηλ. 031-310126

Italia
Via di Tor Cervara, 282
I- 00155 Roma
Tel. 06-228901

Ireland
44 Darthmouth Square
IRL- Dublin 6
Tel. 01-6688566

Nederland
Postbus 116
NL- 1380 AC Weesp
Tel. 0294-462424

Portugal
Estrada Nacional 249, km 15
Apartàdo 16
P-2726 Mem Martins Codex
Tel. 01-9268110

Sverige
Box 23117
S-104 35 Stockholm
Tel. 08-7297979

Calendario per la registrazione del trattamento con Betaferon

Data dell'iniezione:
Mese: Anno:

LUN MAR MER GIO VEN SAB DOM

Sede dell'iniezione:

DAVANTI

DIETRO

Istruzioni per la compilazione del calendario

Inserire le date nel calendario sul retro, iniziando dalla data della prossima iniezione (riferirsi ai giorni della settimana riportati in testa alle colonne).
Iniziando dal primo giorno di terapia (o dall'ultima iniezione) segnare con un circoletto un giorno si ed uno no.
In ogni giorno segnato:
·selezionare una sede per l'iniezione (fare riferimento alle figure sul retro) in aree differenti (se si sta già utilizzando Betaferon, con inizio nell'area che non sia stata già usata nelle 2 settimane precedenti).
Se si ritorna alla stessa area nella quale si è iniziato, utilizzare una diversa sezione all'interno di tale area (la sezione che risulti la più distante da quella utilizzata 16 giorni prima)
dopo l'iniezione, scrivere la data nella casella sul retro, all'interno della figura, che corrisponde a quella sede di iniezione

(Terminato uno schema, iniziarne uno nuovo seguendo il medesimo procedimento)

Betaferon®
Calendario per la registrazione del trattamento con Betaferon

SCHERING

Esempio:

Mese: Aprile Anno: 1995

LUN	MAR	MER	GIO	VEN	SAB	DOM
	4/4	5/4	6/4	7/4	8/4	9/4
10/4	11/4	12/4	13/4	14/4	15/4	16/4
17/4	18/4	19/4	20/4	21/4	22/4	23/4

Modificazione all'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «PUREGON - Follitropina Beta»

Iscritta nel registro comunitario dei medicinali con i numeri: EU/1/96/008/001-016.

Con decisione della Commissione europea n. C (97) 936 del 4 aprile 1997, notificata alla Repubblica italiana il 7 aprile 1997, pervenuta a questa Amministrazione in data 7 maggio 1997, l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «PUREGON - Follitropina Beta» è stata così modificata:

a) l'allegato II (autorizzazione di fabbricazione e condizioni dell'autorizzazione all'immissione sul mercato) è sostituito dall'allegato I della predetta decisione;

b) l'allegato III.*B* (foglietto illustrativo) è sostituito dall'allegato II della predetta decisione.

ALLEGATO I

ALLEGATO II

TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONI ALLA PRODUZIONE RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

A. TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONI ALLA PRODUZIONE

Produttori responsabili del rilascio dei lotti di fabbricazione:
75 U.I.
- N.V. Organon, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, Olanda
Autorizzazione alla produzione rilasciata il 6 ottobre 1981dal Ministero della Sanità Pubblica e dell'Igiene Ambientale olandese.

50, 100 e 150 U.I.
- Organon (Ireland) Ltd, P.O. Box 2857, Drynam Road, Swords, Co Dublino, Irlanda
L'autorizzazione alla produzione è stata rilasciata dal Dipartimento della Sanità irlandese il 2 dicembre 1993. L'impianto di fabbricazione del prodotto finito è stato oggetto di ispezione, con esito positivo, da parte dell'ispettorato irlandese, il 27 agosto 1995.

- N.V. Organon, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, Olanda.
Autorizzazione alla produzione rilasciata il 6 ottobre 1981dal Ministero della Sanità Pubblica e dell'Igiene Ambientale olandese.

- Organon Labs Ltd, Newhouse, Lanarkshire, ML1 5SH, Scozia, Regno Unito
Autorizzazione alla produzione rilasciata il 15 agosto 1996 dalla *Medicines Control Agency*, Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Londra, SW8 5NQ, Regno Unito.

- Laboratoires Organon SA, Usine Saint-Charles, Eragny-sur-Epte, 60590 Serifontaine, Francia.
Autorizzazione alla produzione rilasciata il 22 maggio 1990, modificata il 18 settembre 1995, dalla *Agence du Medicament*, Saint-Denis, le 143-147, Bd Anatole, 93200 Saint-Denis, Francia.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa rinnovabile.

ALLEGATO II

ALLEGATO III.B.

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

COSA SI DEVE SAPERE SU PUREGON®

Prima di utilizzare questo medicinale leggere attentamente questo foglio illustrativo, sul quale sono riportate informazioni su Puregon® e sull'uso dei medicinali in genere. In caso di domande o dubbi, rivolgersi al proprio medico o farmacista.

NOME DEL MEDICINALE
Il medicinale prescritto si chiama Puregon®.

COMPOSIZIONE E DOSAGGIO - Cosa contiene il medicinale
Puregon® contiene un ormone conosciuto come ormone follicolo-stimolante (o FSH), al dosaggio di
50 U.I. per fiala.
Oltre all'FSH, la polvere contiene saccarosio, sodio citrato e polisorbato 20; il solvente contiene sodio cloruro (4,5 mg) ed acqua per iniezioni (1,0 ml).

FORMA FARMACEUTICA - Come è composto il medicinale
Puregon® 50 U.I. viene fornito in una fiala di vetro sotto forma di polvere secca, che deve essere disciolta con il solvente contenuto in una seconda fiala di vetro. Esso è disponibile in confezioni da 1, 3, 5 e 10 fiale.

CATEGORIA FARMACO-TERAPEUTICA - Come funziona il medicinale
Le gonadotropine (compreso l'FSH) ricoprono un ruolo importante nella fertilità e riproduzione umana. L'FSH è necessario, nella donna, per la crescita e la maturazione dei follicoli nelle ovaie. I follicoli sono piccole vescicole rotonde che contengono le cellule-uovo.

TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO
N.V. Organon, P.O. Box 20, 5340 BH, Oss, Olanda

PRODUTTORE
Organon (Ireland) Ltd, P.O. Box 2857, Swords, Co. Dublino, Irlanda
N.V. Organon, P.O. Box 20, 5340 BH, Oss, Olanda
Organon Laboratories Ltd, Newhouse, Lanarkshire, ML1 5SH, Scozia
Laboratoires Organon S A, Usine Saint-Charles, Eragny-sur-Epte 60590, Serifontaine, Francia

INDICAZIONI - Quando usare il medicinale
Puregon® è usato nel trattamento dell'infertilità in ciascuna delle seguenti condizioni:
- In donne che non presentano ovulazione Puregon® può essere impiegato per indurre l'ovulazione in donne che non hanno risposto al trattamento con clomifene citrato.
- In donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (ART), ivi comprese la fertilizzazione in vitro (IVF) ed altre metodiche, Puregon® può essere impiegato per indurre lo sviluppo di follicoli multipli.

CONTROINDICAZIONI - Quando non si deve usare questo medicinale
Vi sono alcune condizioni mediche nelle quali Puregon® non deve essere impiegato.
Non usare Puregon® in caso di
- tumore dell'ovaio, della mammella, dell'utero, della ghiandola ipofisaria o dell'ipotalamo;
- gravidanza o allattamento al seno;
- allergia a qualsiasi componente di Puregon®;
- emorragia vaginale grave o irregolare di origine sconosciuta;
- cisti ovariche o ingrossamento delle ovaie non causato da malattia dell'ovaio policistico (PCOD).

Questo medicinale non deve essere impiegato se è presente una condizione che renda impossibile una gravidanza normale, vale a dire in caso di insufficienza ovarica primaria, in caso di tumori fibroidi dell'utero o in presenza di alcune malformazioni degli organi sessuali.

AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI PER L'USO

Precauzioni

E molto importante uno stretto controllo delle pazienti da parte del medico.
Di solito, ad intervalli regolari, si esegue un esame ecografico delle ovaie e si effettua un prelievo di sangue o di urine. I risultati di queste prove permettono al medico di scegliere la dose appropriata di Puregon® giorno per giorno. Questo è molto importante poiché una dose troppo alta di FSH può provocare complicazioni rare ma gravi con iperstimolazione ovarica. Questa può essere avvertita come dolore all'addome. Un monitoraggio regolare della risposta al trattamento con FSH aiuta il medico a prevenire la iperstimolazione ovarica. È bene contattare il medico senza indugio se si avvertono notevoli dolori all'ddome anche se ciò si verifica alcuni giorni dopo l'ultima iniezione

INTERAZIONI - **Quando si prendono altri medicinali**

L'uso concomitante di Puregon® e clomifene citrato può far aumentare la risposta follicolare. Per ottenere una risposta follicolare in caso di somministrazione di un agonista del GnRH, può essere necessaria una dose più alta di Puregon®.

GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO - **Quando si è incinte o si allatta al seno**

Puregon® non deve essere somministrato in caso di gravidanza accertata o sospetta o in caso di allattamento al seno

Nelle gravidanze che si verificano dopo trattamento con gonadotropine, vi è un aumentato rischio di nascite gemellari o plurigemellari. Il rischio di gravidanza extrauterina è leggermente più elevato nelle donne con danni alle tube di Falloppio.
Nelle donne sottoposte a trattamento per sterilità vi è un leggero incremento del rischio di aborto.

CAPACITA DI GUIDARE O USARE MACCHINARI

Da quanto è dato sapere, Puregon® non ha effetti sullo stato di vigilanza e sulla capacità di concentrazione.

DOSAGGIO - **Quantità di medicinale da somministrare**

Il medico deciderà quanto Puregon® deve essere somministrato. Di norma il trattamento inizia con una dose compresa tra 75 e 225 U.I. di FSH al giorno. Questa dose può essere aumentata durante il trattamento. Qui di seguito vengono forniti ulteriori dettagli sullo schema da seguire per il trattamento.
Esistono tra donna e donna notevoli differenze nella risposta delle ovaie all'FSH; è pertanto impossibile definire uno schema di dosaggio che si adatti a tutte le pazienti. Per stabilire il dosaggio appropriato si controlla la crescita del follicolo mediante esame ecografico e misurazione della quantità di estradiolo (ormone sessuale femminile) nel sangue o nelle urine. I dosaggi raccomandati, qui sotto riportati, sono in linea con quelli di norma usati per l'FSH estratto dalle urine.

- Donne che non presentano ovulazione
  Di norma il trattamento inizia con la somministrazione giornaliera di 75 U.I. di attività FSH. La dose iniziale è mantenuta per almeno 7 giorni. Se non vi è alcuna risposta ovarica, la dose giornaliera è gradualmente aumentata sino a che la grandezza del follicolo e/o i livelli plasmatici di estradiolo non indicano una risposta adeguata. Il dosaggio giornaliero è quindi mantenuto finchè non venga riscontrata la presenza di un follicolo di dimensioni appropriate. Sono generalmente sufficienti 7-14 giorni di trattamento. La somministrazione di Puregon® è allora interrotta e l'ovulazione può essere indotta con la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG).

- Programmi di riproduzione assistita, ad esempio IVF
  Viene raccomandata una dose iniziale di 150-225 U.I. per almeno i primi 4 giorni. Successivamente la dose può essere adattata individualmente in base alla risposta ovarica. In studi clinici si è visto che sono sufficienti dosi di mantenimento varianti da 75 a 375 U.I. per 6-12 giorni, anche se può essere necessario un trattamento più lungo.
  Quando è presente un numero sufficiente di follicoli di grandezza adeguata, la fase finale di maturazione viene indotta somministrando hCG. Il prelievo dell'ovocita (ovulo) è eseguito 34-35 ore più tardi.

MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE - Come praticare le iniezioni
Puregon® agisce esclusivamente per iniezione intramuscolare o sottocutanea.
La prima iniezione di Puregon® deve essere praticata esclusivamente sotto controllo medico. La polvere deve essere disciolta con il solvente contenuto nella fiala e la soluzione ottenuta deve essere somministrata immediatamente.
L'iniezione va eseguita lentamente in un muscolo (ad es. natica, coscia o parte superiore del braccio) o appena sotto la cute (ad es nella parete addominale). Le iniezioni intramuscolari debbono essere praticate solo da un medico o da un infermiere. Le iniezioni sottocutanee possono, in alcuni casi, essere eseguite da soli o fatte eseguire da altra persona. Il medico dirà quando e come praticare l'iniezione.
In caso di autosomministrazione, seguire attentamente le istruzioni sotto riportate in modo che Puregon® venga iniettato in modo appropriato e con il minimo disagio.

Fase 1 - Preparazione di Puregon®
Puregon® viene presentato in due fiale di vetro, il contenuto delle quali deve essere mescolato insieme. Per prima cosa, rompere la parte superiore della fiala contenente la soluzione di sodio cloruro, (a, b). Aspirare il liquido nella siringa attraverso l'ago (c). Aprire la seconda fiala contenente la sfera liofilizzata (con il segno di colore nero nella posizione indicata nelle figure a e b) ed aggiungere la soluzione di sodio cloruro precedentemente aspirata nella siringa (d) NON AGITARE, ma far ruotare lentamente la fiala sino a che la soluzione non diventa limpida Di norma Puregon® si discioglie immediatamente. Se la soluzione contiene particelle o non diventa limpida, essa non deve essere impiegata. Aspirare la soluzione di Puregon® nella siringa vuota (e) e sostituire l'ago usato con uno sterile (f). Tenere infine la siringa con l'ago rivolto verso l'alto e picchiettare delicatamente sulla siringa stessa in modo da costringere le bollicine di aria a salire verso l'alto; spingere quindi il pistone sino a che l'aria non sia stata espulsa e nella siringa sia rimasta solo la soluzione di Puregon® (g).

Fase 2 - Sito dell' iniezione
Iniezione intramuscolare
Il sito migliore ove eseguire l'iniezione intramuscolare di Puregon® è il gluteo. L'area indicata nella figura (il quadrante superiore esterno) è costituita da una ampia zona muscolare poco irrorata e con poche fibre nervose principali. Tendere la pelle aiuta l'ago a penetrare più facilmente ed allontana il tessuto sottostante dal sito di iniezione. Questo aiuta la corretta dispersione della soluzione
Iniezione sottocutanea
Il sito migliore ove eseguire l'iniezione sottocutanea è la parte dell'addome attorno all'ombelico, dove si trova una notevole quantità di pelle libera e strati di adipe. Pizzicare una ampia zona di pelle tra pollice ed indice. Ad ogni trattamento il punto di iniezione dovrà essere leggermente variato.
E' possibile praticare l'iniezione in altre zone Il medico o l'infermiere consiglieranno dove praticare l'iniezione.

Fase 3 - Preparazione del sito di iniezione
Alcuni colpetti assestati sul sito di iniezione stimolano le sottili terminazioni nervose ed aiutano ad attenuare il fastidio provocato dall,ingresso dell'ago. Le mani debbono essere lavate ed il sito di iniezione deterso con un disinfettante (ad es. clorexidina 0,5%), al fine di rimuovere i batteri dalla superficie. Pulire circa 5 cm. intorno al punto dove l'ago dovrà penetrare e far asciugare la zona per almeno un minuto prima di proseguire.

Fase 4 - Introduzione dell' ago
Intramuscolo. L'ago deve penetrare completamente. con una inclinazione di 90° rispetto alla superficie della pelle. Introdurre l'ago con un colpetto deciso provoca un fastidio minore.

Sottocute. L'ago deve essere introdotto alla base della zona di pelle pizzicata tra le due dita, con una inclinazione di 45° rispetto alla superficie della cute stessa.

Fase 5 - Controllo della corretta posizione dell'ago
Se la posizione dell'ago è corretta, dovrebbe essere alquanto difficile che il pistone possa tornare indietro. La presenza di eventuale sangue nella siringa indica che l'ago è penetrato in una vena od arteria. Se ciò avviene, estrarre l'ago, coprire il sito di iniezione con un tampone bagnato con disinfettante ed applicarvi una certa pressione; il sangue si fermerà in 1 o 2 minuti. Non usare la soluzione contenuta nella siringa ma eliminarla. Ricominciare quindi dalla *Fase 1* impiegando un nuovo ago e nuove fiale di Puregon® e di soluzione di sodio cloruro.

Fase 6 - Iniezione della soluzione
Spingere il pistone **lentamente** e con mano ferma, in modo che la soluzione venga correttamente iniettata e che il tessuto muscolare o cutaneo non risulti danneggiato.

Fase 7 - Rimozione della siringa
Estrarre rapidamente la siringa ed applicare una certa pressione sul sito di iniezione, mediante un tampone bagnato con disinfettante. Un leggero massaggio della parte - mantenendo la pressione - aiuta la dispersione della soluzione di Puregon® ed attenua il fastidio.
Ogni residuo della soluzione deve essere eliminato.
Non mescolare la soluzione di Puregon® con altri medicinali.

SOVRADOSAGGIO
Una dose troppo elevata può causare iperstimolazione delle ovaie. Vedere il paragrafo successivo "Effetti indesiderati" .

EFFETTI INDESIDERATI - Effetti non voluti
Una complicazione grave, dopo somministrazione di FSH, è la iperstimolazione ovarica non voluta. Questo effetto è raro ed il rischio può essere ridotto monitorando attentamente lo sviluppo follicolare durante il trattamento. I primi sintomi di iperstimolazione ovarica possono essere riconosciuti come dolore addominale, sensazione di vomito o diarrea.
In casi più gravi i sintomi possono comprendere ingrossamento delle ovaie, accumulo di liquido a livello dell,addome e/o del torace, incremento del peso corporeo e formazione di coaguli di sangue in circolo. Qualora dovesse presentarsi uno di questi sintomi, anche nel caso che esso compaia alcuni giorni dopo l'ultima iniezione, consultare il medico senza indugio.
Effetti collaterali di minore importanza sono bruciore, dolore, arrossamento, tumefazione e prurito al sito di iniezione.

DATA DI SCADENZA E PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE - Come conservare il medicinale
Tenere Puregon® nell'astuccio originale, in luogo sicuro, fuori della portata dei bambini Puregon® deve essere conservato al di sotto di 30°C ed al riparo dalla luce. Non congelare.
Sull'etichetta e sull'astuccio è stampata, dopo la parola "SCAD.", la data di scadenza. Non usare Puregon® dopo questa data.
Ogni residuo della soluzione deve essere eliminato.

Questo foglietto è stato aggiornato Settembre 1996

INFORMAZIONI GENERALI DA TENERE PRESENTI PER I MEDICINALI

1. Questo medicinale è stato prescritto solamente per uno specifico problema medico e non deve essere impiegato in altre condizioni mediche.
2. Non dare mai il medicinale a nessun'altra persona e non usare medicinali prescritti ad altre persone

3. Informare il medico di tutte le medicine che si stanno prendendo. Tenere sempre una scheda con su scritte le medicine usate. Questo è molto importante in caso di incidente.
4. Riportare in Farmacia - per la distruzione - le medicine non usate.
5. Assicurarsi che le persone con le quali si convive o che forniscono assistenza leggano queste informazioni.

AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI PER L'USO

Precauzioni

E molto importante uno stretto controllo delle pazienti da parte del medico.
Di solito, ad intervalli regolari, si esegue un esame ecografico delle ovaie e si effettua un prelievo di sangue o di urine. I risultati di queste prove permettono al medico di scegliere la dose appropriata di Puregon® giorno per giorno. Questo è molto importante poiché una dose troppo alta di FSH può provocare complicazioni rare ma gravi con iperstimolazione ovarica. Questa può essere avvertita come dolore all'addome. Un monitoraggio regolare della risposta al trattamento con FSH aiuta il medico a prevenire la iperstimolazione ovarica. È bene contattare il medico senza indugio se si avvertono notevoli dolori all'addome anche se ciò si verifica alcuni giorni dopo l'ultima iniezione.

INTERAZIONI - Quando si prendono altri medicinali

L'uso concomitante di Puregon® e clomifene citrato può far aumentare la risposta follicolare. Per ottenere una risposta follicolare in caso di somministrazione di un agonista del GnRH, può essere necessaria una dose più alta di Puregon®.

GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO - Quando si è incinte o si allatta al seno

Puregon® non deve essere somministrato in caso di gravidanza accertata o sospetta o in caso di allattamento al seno.
Nelle gravidanze che si verificano dopo trattamento con gonadotropine, vi è un aumentato rischio di nascite gemellari o plurigemellari. Il rischio di gravidanza extrauterina è leggermente più elevato nelle donne con danni alle tube di Falloppio.
Nelle donne sottoposte a trattamento per sterilità vi è un leggero incremento del rischio di aborto.

CAPACITA DI GUIDARE O USARE MACCHINARI

Da quanto è dato sapere, Puregon® non ha effetti sullo stato di vigilanza e sulla capacità di concentrazione.

DOSAGGIO - Quantità di medicinale da somministrare

Il medico deciderà quanto Puregon® deve essere somministrato. Di norma il trattamento inizia con una dose compresa tra 75 e 225 U.I. di FSH al giorno. Questa dose può essere aumentata durante il trattamento. Qui di seguito vengono forniti ulteriori dettagli sullo schema da seguire per il trattamento.
Esistono tra donna e donna notevoli differenze nella risposta delle ovaie all'FSH; è pertanto impossibile definire uno schema di dosaggio che si adatti a tutte le pazienti. Per stabilire il dosaggio appropriato si controlla la crescita del follicolo mediante esame ecografico e misurazione della quantità di estradiolo (ormone sessuale femminile) nel sangue o nelle urine. I dosaggi raccomandati, qui sotto riportati, sono in linea con quelli di norma usati per l'FSH estratto dalle urine.

- Donne che non presentano ovulazione
  Di norma il trattamento inizia con la somministrazione giornaliera di 75 U.I. di attività FSH. La dose iniziale è mantenuta per almeno 7 giorni. Se non vi è alcuna risposta ovarica, la dose giornaliera è gradualmente aumentata sino a che la grandezza del follicolo e/o i livelli plasmatici di estradiolo non indicano una risposta adeguata. Il dosaggio giornaliero è quindi mantenuto finché non venga riscontrata la presenza di un follicolo di dimensioni appropriate. Sono generalmente sufficienti 7-14 giorni di trattamento. La somministrazione di Puregon® è allora interrotta e l'ovulazione può essere indotta con la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG).

- Programmi di riproduzione assistita, ad esempio IVF
  Viene raccomandata una dose iniziale di 150-225 U.I. per almeno i primi 4 giorni. Successivamente la dose può essere adattata individualmente in base alla risposta ovarica. In studi clinici si è visto che sono sufficienti dosi di mantenimento varianti da 75 a 375 U.I. per 6-12 giorni, anche se può essere necessario un trattamento più lungo.
  Quando è presente un numero sufficiente di follicoli di grandezza adeguata, la fase finale di maturazione viene indotta somministrando hCG. Il prelievo dell'ovocita (ovulo) è eseguito 34-35 ore più tardi.

MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE - Come praticare le iniezioni

Puregon® agisce esclusivamente per iniezione intramuscolare o sottocutanea.
La prima iniezione di Puregon® deve essere praticata esclusivamente sotto controllo medico

La polvere deve essere disciolta con il solvente contenuto nella fiala e la soluzione ottenuta deve essere somministrata immediatamente. L'iniezione va eseguita lentamente in un muscolo (ad es. natica. coscia o parte superiore del braccio) o appena sotto la cute (ad es. nella parete addominale) Le iniezioni intramuscolari debbono essere praticate solo da un medico o da un infermiere. Le iniezioni sottocutanee possono, in alcuni casi, essere eseguite da soli o fatte eseguire da altra persona. Il medico dirà quando e come praticare l' iniezione.

In caso di autosomministrazione, seguire attentamente le istruzioni sotto riportate in modo che Puregon® venga iniettato in modo appropriato e con il minimo disagio.

Fase 1 - Preparazione di Puregon®
Puregon® è contenuto in un flaconcino di vetro e deve essere mescolato con il solvente della fiala. Per prima cosa, rompere la parte superiore della fiala contenente la soluzione di sodio cloruro (a. b). Aspirare il liquido nella siringa attraverso l'ago (c). Rimuovere la chiusura a strappo di colore bianco dal flaconcino di Puregon® e, mediante la siringa, iniettare la soluzione di sodio cloruro. attraverso il tappo di gomma, nel flaconcino contenente la massa liofilizzata (d). NON AGITARE. ma far ruotare lentamente il flaconcino sino a che la soluzione non diventa limpida. Di norma Puregon® si discioglie immediatamente. Se la soluzione contiene particelle o non diventa limpida. essa non deve essere impiegata Aspirare la soluzione di Puregon® nella siringa vuota (e) e sostituire l'ago usato con uno sterile (f). Tenere infine la siringa con l'ago rivolto verso l,alto e picchiettare delicatamente sulla siringa stessa in modo da costringere le bollicine di aria a salire verso l'alto: spingere quindi il pistone sino a che l'aria non sia stata espulsa e nella siringa sia rimasta solo la soluzione di Puregon® (g).

Fase 2 - Sito dell'iniezione
Iniezione intramuscolare
Il sito migliore ove eseguire l'iniezione intramuscolare di Puregon® è il gluteo. L'area indicata nella figura (il quadrante superiore esterno) è costituita da una ampia zona muscolare poco irrorata e con poche fibre nervose principali. Tendere la pelle aiuta l'ago a penetrare più facilmente ed allontana il tessuto sottostante dal sito di iniezione. Questo aiuta la corretta dispersione della soluzione.
Iniezione sottocutanea
Il sito migliore ove eseguire l'iniezione sottocutanea è la parte dell'addome attorno all'ombelico, dove si trova una notevole quantità di pelle libera e strati di adipe. Pizzicare una ampia zona di pelle tra pollice ed indice. Ad ogni trattamento il punto di iniezione dovrà essere leggermente variato. E' possibile praticare l'iniezione in altre zone. Il medico o l'infermiere consiglieranno dove praticare l'iniezione.

Fase 3 - Preparazione del sito di iniezione
Alcuni colpetti assestati sul sito di iniezione stimolano le sottili terminazioni nervose ed aiutano ad attenuare il fastidio provocato dall'ingresso dell'ago. Le mani debbono essere lavate ed il sito di iniezione deterso con un disinfettante (ad es. clorexidina 0,5%), al fine di rimuovere i batteri dalla superficie. Pulire circa 5 cm. intorno al punto dove l'ago dovrà penetrare e far asciugare la zona per almeno un minuto prima di proseguire.

Fase 4 - Introduzione dell'ago
Intramuscolo: L'ago deve penetrare completamente, con una inclinazione di 90° rispetto alla superficie della pelle. Introdurre l'ago con un colpetto deciso provoca un fastidio minore.
Sottocute: L'ago deve essere introdotto alla base della zona di pelle pizzicata tra le due dita. con una inclinazione di 45° rispetto alla superficie della cute stessa.

Fase 5 - Controllo della corretta posizione dell'ago
Se la posizione dell'ago è corretta, dovrebbe essere alquanto difficile che il pistone possa tornare indietro. La presenza di eventuale sangue nella siringa indica che l'ago è penetrato in una vena od arteria. Se ciò avviene, estrarre l'ago, coprire il sito di iniezione con un tampone bagnato con disinfettante ed applicarvi una certa pressione: il sangue si fermerà in 1 o 2 minuti. Non usare la soluzione contenuta nella siringa ma eliminarla. Ricominciare quindi dalla *Fase 1* impiegando un nuovo ago, un nuovo flaconcino di Puregon® ed una nuova fiala di soluzione di sodio cloruro.

Fase 6 - Iniezione della soluzione
Spingere il pistone **lentamente** e con mano ferma, in modo che la soluzione venga correttamente iniettata e che il tessuto muscolare o cutaneo non risulti danneggiato.

Fase 7 - Rimozione della siringa
Estrarre rapidamente la siringa ed applicare una certa pressione sul sito di iniezione, mediante un tampone bagnato con disinfettante. Un leggero massaggio della parte - mantenendo la pressione - aiuta la dispersione della soluzione di Puregon® ed attenua il fastidio.
Ogni residuo della soluzione deve essere eliminato.
Non mescolare la soluzione di Puregon® con altri medicinali.

SOVRADOSAGGIO
Una dose troppo elevata può causare iperstimolazione delle ovaie. Vedere il paragrafo successivo "Effetti indesiderati" .

EFFETTI INDESIDERATI - Effetti non voluti
Una complicazione grave, dopo somministrazione di FSH, è la iperstimolazione ovarica non voluta. Questo effetto e raro ed il rischio può essere ridotto monitorando attentamente lo sviluppo follicolare durante il trattamento. I primi sintomi di iperstimolazione ovarica possono essere riconosciuti come dolore addominale, sensazione di vomito o diarrea.
In casi più gravi i sintomi possono comprendere ingrossamento delle ovaie, accumulo di liquido a livello dell'addome e/o del torace, incremento del peso corporeo e formazione di coaguli di sangue in circolo. Qualora dovesse presentarsi uno di questi sintomi, anche nel caso che esso compaia alcuni giorni dopo l'ultima iniezione, consultare il medico senza indugio. Effetti collaterali di minore importanza sono bruciore, dolore, arrossamento, tumefazione e prurito al sito di iniezione.

DATA DI SCADENZA E PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE - Come conservare il medicinale
Tenere Puregon® nell'astuccio originale, in luogo sicuro, fuori della portata dei bambini.
Puregon® deve essere conservato al di sotto di 30°C ed al riparo dalla luce. Non congelare.
Sull'etichetta e sull'astuccio è stampata, dopo la parola "SCAD.", la data di scadenza. Non usare Puregon® dopo questa data.
Ogni residuo della soluzione deve essere eliminato.

Questo foglietto è stato aggiornato Settembre 1996

INFORMAZIONI GENERALI DA TENERE PRESENTI PER I MEDICINALI

1. Questo medicinale è stato prescritto solamente per uno specifico problema medico e non deve essere impiegato in altre condizioni mediche.
2. Non dare mai il medicinale a nessun'altra persona e non usare medicinali prescritti ad altre persone.
3. Informare il medico di tutte le medicine che si stanno prendendo. Tenere sempre una scheda con su scritte le medicine usate. Questo è molto importante in caso di incidente.
4. Riportare in Farmacia - per la distruzione - le medicine non usate.
5. Assicurarsi che le persone con le quali si convive o che forniscono assistenza leggano queste informazioni.

FOGLIO ILLUSTRATIVO

COSA SI DEVE SAPERE SU PUREGON®

Prima di utilizzare questo medicinale leggere attentamente questo foglio illustrativo, sul quale sono riportate informazioni su Puregon® e sull'uso dei medicinali in genere. In caso di domande o dubbi, rivolgersi al proprio medico o farmacista.

NOME DEL MEDICINALE
Il medicinale prescritto si chiama Puregon®.

COMPOSIZIONE E DOSAGGIO - Cosa contiene il medicinale
Puregon® contiene un ormone conosciuto come ormone follicolo-stimolante (o FSH), al dosaggio di
100 U.I. per fiala.
Oltre all'FSH, la polvere contiene saccarosio, sodio citrato e polisorbato 20; il solvente contiene sodio cloruro (4,5 mg) ed acqua per iniezioni (1,0 ml).

FORMA FARMACEUTICA - Come è composto il medicinale
Puregon® 100 U.I. viene fornito in una fiala di vetro sotto forma di polvere secca, che deve essere disciolta con il solvente contenuto in una seconda fiala di vetro. Esso è disponibile in confezioni da 1, 3, 5 e 10 fiale.

CATEGORIA FARMACO-TERAPEUTICA - Come funziona il medicinale
Le gonadotropine (compreso l'FSH) ricoprono un ruolo importante nella fertilità e riproduzione umana. L'FSH è necessario, nella donna, per la crescita e la maturazione dei follicoli nelle ovaie. I follicoli sono piccole vescicole rotonde che contengono le cellule-uovo.

TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO
N.V. Organon, P.O. Box 20, 5340 BH, Oss, Olanda

PRODUTTORE
Organon (Ireland) Ltd, P.O. Box 2857, Swords, Co. Dublino, Irlanda
N.V. Organon, P.O. Box 20, 5340 BH, Oss, Olanda
Organon Laboratories Ltd, Newhouse, Lanarkshire, ML1 5SH, Scozia
Laboratoires Organon S A, Usine Saint-Charles, Eragny-sur-Epte 60590, Serifontaine, Francia.

INDICAZIONI - Quando usare il medicinale
Puregon® è usato nel trattamento dell'infertilità in ciascuna delle seguenti condizioni:
- In donne che non presentano ovulazione Puregon® puo essere impiegato per indurre l'ovulazione in donne che non hanno risposto al trattamento con clomifene citrato.
- In donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (ART), ivi comprese la fertilizzazione in vitro (IVF) ed altre metodiche, Puregon® può essere impiegato per indurre lo sviluppo di follicoli multipli.

CONTROINDICAZIONI - Quando non si deve usare questo medicinale
Vi sono alcune condizioni mediche nelle quali Puregon® non deve essere impiegato.
Non usare Puregon® in caso di
- tumore dell'ovaio, della mammella, dell'utero, della ghiandola ipofisaria o dell'ipotalamo.
- gravidanza o allattamento al seno;
- allergia a qualsiasi componente di Puregon®;
- emorragia vaginale grave o irregolare di origine sconosciuta;
- cisti ovariche o ingrossamento delle ovaie non causato da malattia dell'ovaio policistico (PCOD).

Questo medicinale non deve essere impiegato se è presente una condizione che renda impossibile una gravidanza normale, vale a dire in caso di insufficienza ovarica primaria, in caso di tumori fibroidi dell'utero o in presenza di alcune malformazioni degli organi sessuali.

AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI PER L'USO
Precauzioni
È molto importante uno stretto controllo delle pazienti da parte del medico.
Di solito, ad intervalli regolari, si esegue un esame ecografico delle ovaie e si effettua un prelievo di sangue o di urine. I risultati di queste prove permettono al medico di scegliere la dose appropriata di Puregon® giorno per giorno. Questo è molto importante poiché una dose troppo alta di FSH può provocare complicazioni rare ma gravi con iperstimolazione ovarica. Questa può essere avvertita come dolore all'addome. Un monitoraggio regolare della risposta al trattamento con FSH aiuta il medico a prevenire la iperstimolazione ovarica. È bene contattare il medico senza indugio se si avvertono notevoli dolori all'ddome anche se ciò si verifica alcuni giorni dopo l'ultima iniezione.

INTERAZIONI - Quando si prendono altri medicinali
L'uso concomitante di Puregon® e clomifene citrato può far aumentare la risposta follicolare. Per ottenere una risposta follicolare in caso di somministrazione di un agonista del GnRH, può essere necessaria una dose più alta di Puregon®.

GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO - Quando si è incinte o si allatta al seno
Puregon® non deve essere somministrato in caso di gravidanza accertata o sospetta o in caso di allattamento al seno
Nelle gravidanze che si verificano dopo trattamento con gonadotropine, vi è un aumentato rischio di nascite gemellari o plurigemellari. Il rischio di gravidanza extrauterina è leggermente più elevato nelle donne con danni alle tube di Falloppio.
Nelle donne sottoposte a trattamento per sterilità vi è un leggero incremento del rischio di aborto.

CAPACITA DI GUIDARE O USARE MACCHINARI
Da quanto è dato sapere, Puregon® non ha effetti sullo stato di vigilanza e sulla capacità di concentrazione.

DOSAGGIO - Quantità di medicinale da somministrare
Il medico deciderà quanto Puregon® deve essere somministrato. Di norma il trattamento inizia con una dose compresa tra 75 e 225 U.I. di FSH al giorno. Questa dose può essere aumentata durante il trattamento. Qui di seguito vengono forniti ulteriori dettagli sullo schema da seguire per il trattamento.
Esistono tra donna e donna notevoli differenze nella risposta delle ovaie all'FSH; è pertanto impossibile definire uno schema di dosaggio che si adatti a tutte le pazienti. Per stabilire il dosaggio appropriato si controlla la crescita del follicolo mediante esame ecografico e misurazione della quantità di estradiolo (ormone sessuale femminile) nel sangue o nelle urine. I dosaggi raccomandati, qui sotto riportati, sono in linea con quelli di norma usati per l'FSH estratto dalle urine.

- Donne che non presentano ovulazione
  Di norma il trattamento inizia con la somministrazione giornaliera di 75 U.I. di attività FSH. La dose iniziale è mantenuta per almeno 7 giorni. Se non vi è alcuna risposta ovarica, la dose giornaliera è gradualmente aumentata sino a che la grandezza del follicolo e/o i livelli plasmatici di estradiolo non indicano una risposta adeguata. Il dosaggio giornaliero è quindi mantenuto finchè non venga riscontrata la presenza di un follicolo di dimensioni appropriate. Sono generalmente sufficienti 7-14 giorni di trattamento. La somministrazione di Puregon® è allora interrotta e l'ovulazione può essere indotta con la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG).

- Programmi di riproduzione assistita, ad esempio IVF
  Viene raccomandata una dose iniziale di 150-225 U.I. per almeno i primi 4 giorni. Successivamente la dose può essere adattata individualmente in base alla risposta ovarica. In studi clinici si è visto che sono sufficienti dosi di mantenimento varianti da 75 a 375 U.I. per 6-12 giorni, anche se puo essere necessario un trattamento piu lungo. Quando è presente un numero sufficiente di follicoli di grandezza adeguata, la fase finale di maturazione viene indotta somministrando hCG. Il prelievo dell'ovocita (ovulo) è eseguito 34-35 ore più tardi.

MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE - Come praticare le iniezioni
Puregon® agisce esclusivamente per iniezione intramuscolare o sottocutanea.
La prima iniezione di Puregon® deve essere praticata esclusivamente sotto controllo medico. La polvere deve essere disciolta con il solvente contenuto nella fiala e la soluzione ottenuta deve essere somministrata immediatamente.
L'iniezióne va eseguita lentamente in un muscolo (ad es. natica, coscia o parte superiore del braccio) o appena sotto la cute (ad es. nella parete addominale). Le iniezioni intramuscolari debbono essere praticate solo da un medico o da un infermiere. Le iniezioni sottocutanee possono, in alcuni casi, essere eseguite da soli o fatte eseguire da altra persona. Il medico dirà quando e come praticare l'iniezione.
In caso di autosomministrazione, seguire attentamente le istruzioni sotto riportate in modo che Puregon® venga iniettato in modo appropriato e con il minimo disagio.

Fase 1 - Preparazione di Puregon®
Puregon® viene presentato in due fiale di vetro, il contenuto delle quali deve essere mescolato insieme. Per prima cosa, rompere la parte superiore della fiala contenente la soluzione di sodio cloruro, (a, b). Aspirare il liquido nella siringa attraverso l'ago (c). Aprire la seconda fiala contenente la sfera liofilizzata (con il segno di colore nero nella posizione indicata nelle figure a e b) ed aggiungere la soluzione di sodio cloruro precedentemente aspirata nella siringa (d). NON AGITARE, ma far ruotare lentamente la fiala sino a che la soluzione non diventa limpida. Di norma Puregon® si discioglie immediatamente. Se la soluzione contiene particelle o non diventa limpida, essa non deve essere impiegata. Aspirare la soluzione di Puregon® nella siringa vuota (e) e sostituire l'ago usato con uno sterile (f). Tenere infine la siringa con l'ago rivolto verso l'alto e picchiettare delicatamente sulla siringa stessa in modo da costringere le bollicine di aria a salire verso l'alto; spingere quindi il pistone sino a che l'aria non sia stata espulsa e nella siringa sia rimasta solo la soluzione di Puregon® (g).

Fase 2 - Sito dell' iniezione
Iniezione intramuscolare
Il sito migliore ove eseguire l'iniezione intramuscolare di Puregon® è il gluteo. L'area indicata nella figura (il quadrante superiore esterno) è costituita da una ampia zona muscolare poco irrorata e con poche fibre nervose principali. Tendere la pelle aiuta l'ago a penetrare più facilmente ed allontana il tessuto sottostante dal sito di iniezione. Questo aiuta la corretta dispersione della soluzione.
Iniezione sottocutanea
Il sito migliore ove eseguire l'iniezione sottocutanea è la parte dell'addome attorno all'ombelico, dove si trova una notevole quantità di pelle libera e strati di adipe. Pizzicare una ampia zona di pelle tra pollice ed indice. Ad ogni trattamento il punto di iniezione dovrà essere leggermente variato.
E' possibile praticare l'iniezione in altre zone. Il medico o l'infermiere consiglieranno dove praticare l'iniezione.

Fase 3 - Preparazione del sito di iniezione
Alcuni colpetti assestati sul sito di iniezione stimolano le sottili terminazioni nervose ed aiutano ad attenuare il fastidio provocato dall,ingresso dell'ago. Le mani debbono essere lavate ed il sito di iniezione deterso con un disinfettante (ad es. clorexidina 0,5%), al fine di rimuovere i batteri dalla superficie. Pulire circa 5 cm. intorno al punto dove l'ago dovrà penetrare e far asciugare la zona per almeno un minuto prima di proseguire.

Fase 4 - Introduzione dell' ago
Intramuscolo. L'ago deve penetrare completamente, con una inclinazione di 90° rispetto alla superficie della pelle. Introdurre l'ago con un colpetto deciso provoca un fastidio minore.

Sottocute. L'ago deve essere introdotto alla base della zona di pelle pizzicata tra le due dita, con una inclinazione di 45° rispetto alla superficie della cute stessa.

Fase 5 - Controllo della corretta posizione dell'ago
Se la posizione dell'ago è corretta, dovrebbe essere alquanto difficile che il pistone possa tornare indietro. La presenza di eventuale sangue nella siringa indica che l'ago è penetrato in una vena od arteria. Se ciò avviene, estrarre l'ago, coprire il sito di iniezione con un tampone bagnato con disinfettante ed applicarvi una certa pressione; il sangue si fermerà in 1 o 2 minuti. Non usare la soluzione contenuta nella siringa ma eliminarla. Ricominciare quindi dalla *Fase 1* impiegando un nuovo ago e nuove fiale di Puregon® e di soluzione di sodio cloruro.

Fase 6 - Iniezione della soluzione
Spingere il pistone **lentamente** e con mano ferma, in modo che la soluzione venga correttamente iniettata e che il tessuto muscolare o cutaneo non risulti danneggiato.

Fase 7 - Rimozione della siringa
Estrarre rapidamente la siringa ed applicare una certa pressione sul sito di iniezione, mediante un tampone bagnato con disinfettante. Un leggero massaggio della parte - mantenendo la pressione - aiuta la dispersione della soluzione di Puregon® ed attenua il fastidio.
Ogni residuo della soluzione deve essere eliminato.
Non mescolare la soluzione di Puregon® con altri medicinali.

SOVRADOSAGGIO
Una dose troppo elevata può causare iperstimolazione delle ovaie. Vedere il paragrafo successivo "Effetti indesiderati" .

EFFETTI INDESIDERATI - Effetti non voluti
Una complicazione grave, dopo somministrazione di FSH, è la iperstimolazione ovarica non voluta. Questo effetto e raro ed il rischio può essere ridotto monitorando attentamente lo sviluppo follicolare durante il trattamento. I primi sintomi di iperstimolazione ovarica possono essere riconosciuti come dolore addominale, sensazione di vomito o diarrea.
In casi più gravi i sintomi possono comprendere ingrossamento delle ovaie, accumulo di liquido a livello dell,addome e/o del torace, incremento del peso corporeo e formazione di coaguli di sangue in circolo. Qualora dovesse presentarsi uno di questi sintomi, anche nel caso che esso compaia alcuni giorni dopo l'ultima iniezione, consultare il medico senza indugio.
Effetti collaterali di minore importanza sono bruciore, dolore, arrossamento, tumefazione e prurito al sito di iniezione.

DATA DI SCADENZA E PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE - Come conservare il medicinale
Tenere Puregon® nell'astuccio originale, in luogo sicuro, fuori della portata dei bambini. Puregon® deve essere conservato al di sotto di 30°C ed al riparo dalla luce. Non congelare.
Sull'etichetta e sull'astuccio è stampata, dopo la parola "SCAD.", la data di scadenza. Non usare Puregon® dopo questa data.
Ogni residuo della soluzione deve essere eliminato.

Questo foglietto è stato aggiornato Settembre 1996

INFORMAZIONI GENERALI DA TENERE PRESENTI PER I MEDICINALI

1. Questo medicinale è stato prescritto solamente per uno specifico problema medico e non deve essere impiegato in altre condizioni mediche.

2 Non dare mai il medicinale a nessun'altra persona e non usare medicinali prescritti ad altre persone.
3. Informare il medico di tutte le medicine che si stanno prendendo. Tenere sempre una scheda con su scritte le medicine usate. Questo è molto importante in caso di incidente.
4. Riportare in Farmacia - per la distruzione - le medicine non usate.
5. Assicurarsi che le persone con le quali si convive o che forniscono assistenza leggano queste informazioni.

FOGLIO ILLUSTRATIVO

COSA SI DEVE SAPERE SU PUREGON®

Prima di utilizzare questo medicinale leggere attentamente questo foglio illustrativo, sul quale sono riportate informazioni su Puregon® e sull'uso dei medicinali in genere. In caso di domande o dubbi, rivolgersi al proprio medico o farmacista.

NOME DEL MEDICINALE
Il medicinale prescritto si chiama Puregon®.

COMPOSIZIONE E DOSAGGIO - Cosa contiene il medicinale
Puregon® contiene un ormone conosciuto come ormone follicolo-stimolante (o FSH), al dosaggio di
150 U.I. per fiala.
Oltre all'FSH, la polvere contiene saccarosio, sodio citrato e polisorbato 20, il solvente contiene sodio cloruro (4,5 mg) ed acqua per iniezioni (1,0 ml).

FORMA FARMACEUTICA - Come è composto il medicinale
Puregon® 150 U..I. viene fornito in una fiala di vetro sotto forma di polvere secca, che deve essere disciolta con il solvente contenuto in una seconda fiala di vetro. Esso è disponibile in confezioni da 1, 3, 5 e 10 fiale.

CATEGORIA FARMACO-TERAPEUTICA - Come funziona il medicinale
Le gonadotropine (compreso l'FSH) ricoprono un ruolo importante nella fertilità e riproduzione umana. L'FSH è necessario, nella donna, per la crescita e la maturazione dei follicoli nelle ovaie I follicoli sono piccole vescicole rotonde che contengono le cellule-uovo.

TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO
N.V. Organon, P.O. Box 20, 5340 BH, Oss, Olanda

PRODUTTORE
Organon (Ireland) Ltd, P.O. Box 2857, Swords, Co. Dublino, Irlanda
N.V. Organon, P.O. Box 20, 5340 BH, Oss, Olanda
Organon Laboratories Ltd, Newhouse, Lanarkshire, ML1 5SH, Scozia
Laboratoires Organon S A, Usine Saint-Charles, Eragny-sur-Epte 60590, Serifontaine, Francia.

INDICAZIONI - Quando usare il medicinale
Puregon® è usato nel trattamento dell'infertilità in ciascuna delle seguenti condizioni:
- In donne che non presentano ovulazione Puregon® puo essere impiegato per indurre l'ovulazione in donne che non hanno risposto al trattamento con clomifene citrato.
- In donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (ART), ivi comprese la fertilizzazione in vitro (IVF) ed altre metodiche, Puregon® può essere impiegato per indurre lo sviluppo di follicoli multipli.

.**CONTROINDICAZIONI - Quando non si deve usare questo medicinale**
Vi sono alcune condizioni mediche nelle quali Puregon® non deve essere impiegato
Non usare Puregon® in caso di
- tumore dell'ovaio, della mammella, dell'utero, della ghiandola ipofisaria o dell'ipotalamo;
- gravidanza o allattamento al seno;
- allergia a qualsiasi componente di Puregon®;
- emorragia vaginale grave o irregolare di origine sconosciuta;
- cisti ovariche o ingrossamento delle ovaie non causato da malattia dell'ovaio policistico (PCOD).

Questo medicinale non deve essere impiegato se è presente una condizione che renda impossibile una gravidanza normale, vale a dire in caso di insufficienza ovarica primaria, in caso di tumori fibroidi dell'utero o in presenza di alcune malformazioni degli organi sessuali.

AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI PER L'USO

Precauzioni

E molto importante uno stretto controllo delle pazienti da parte del medico.
Di solito, ad intervalli regolari, si esegue un esame ecografico delle ovaie e si effettua un prelievo di sangue o di urine. I risultati di queste prove permettono al medico di scegliere la dose appropriata di Puregon® giorno per giorno. Questo è molto importante poiché una dose troppo alta di FSH può provocare complicazioni rare ma gravi con iperstimolazione ovarica. Questa può essere avvertita come dolore all'addome. Un monitoraggio regolare della risposta al trattamento con FSH aiuta il medico a prevenire la iperstimolazione ovarica. È bene contattare il medico senza indugio se si avvertono notevoli dolori all'ddome anche se ciò si verifica alcuni giorni dopo l'ultima iniezione.

INTERAZIONI - Quando si prendono altri medicinali

L'uso concomitante di Puregon® e clomifene citrato può far aumentare la risposta follicolare. Per ottenere una risposta follicolare in caso di somministrazione di un agonista del GnRH, può essere necessaria una dose più alta di Puregon®.

GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO - Quando si è incinte o si allatta al seno

Puregon® non deve essere somministrato in caso di gravidanza accertata o sospetta o in caso di allattamento al seno
Nelle gravidanze che si verificano dopo trattamento con gonadotropine, vi è un aumentato rischio di nascite gemellari o plurigemellari. Il rischio di gravidanza extrauterina è leggermente più elevato nelle donne con danni alle tube di Falloppio.
Nelle donne sottoposte a trattamento per sterilità vi è un leggero incremento del rischio di aborto.

CAPACITA DI GUIDARE O USARE MACCHINARI

Da quanto è dato sapere, Puregon® non ha effetti sullo stato di vigilanza e sulla capacità di concentrazione.

DOSAGGIO - Quantità di medicinale da somministrare

Il medico deciderà quanto Puregon® deve essere somministrato. Di norma il trattamento inizia con una dose compresa tra 75 e 225 U.I. di FSH al giorno. Questa dose può essere aumentata durante il trattamento. Qui di seguito vengono forniti ulteriori dettagli sullo schema da seguire per il trattamento.
Esistono tra donna e donna notevoli differenze nella risposta delle ovaie all'FSH; è pertanto impossibile definire uno schema di dosaggio che si adatti a tutte le pazienti. Per stabilire il dosaggio appropriato si controlla la crescita del follicolo mediante esame ecografico e misurazione della quantità di estradiolo (ormone sessuale femminile) nel sangue o nelle urine. I dosaggi raccomandati, qui sotto riportati, sono in linea con quelli di norma usati per l'FSH estratto dalle urine.

- Donne che non presentano ovulazione
  Di norma il trattamento inizia con la somministrazione giornaliera di 75 U.I. di attività FSH. La dose iniziale è mantenuta per almeno 7 giorni. Se non vi è alcuna risposta ovarica, la dose giornaliera è gradualmente aumentata sino a che la grandezza del follicolo e/o i livelli plasmatici di estradiolo non indicano una risposta adeguata. Il dosaggio giornaliero è quindi mantenuto finchè non venga riscontrata la presenza di un follicolo di dimensioni appropriate. Sono generalmente sufficienti 7-14 giorni di trattamento. La somministrazione di Puregon® è allora interrotta e l'ovulazione può essere indotta con la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG).

- Programmi di riproduzione assistita, ad esempio IVF
  Viene raccomandata una dose iniziale di 150-225 U.I. per almeno i primi 4 giorni. Successivamente la dose può essere adattata individualmente in base alla risposta ovarica. In studi clinici si è visto che sono sufficienti dosi di mantenimento varianti da 75 a 375 U.I per 6-12 giorni, anche se può essere necessario un trattamento più lungo.
  Quando è presente un numero sufficiente di follicoli di grandezza adeguata, la fase finale di maturazione viene indotta somministrando hCG. Il prelievo dell'ovocita (ovulo) è eseguito 34-35 ore piu tardi

MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE - Come praticare le iniezioni
Puregon® agisce esclusivamente per iniezione intramuscolare o sottocutanea.
La prima iniezione di Puregon® deve essere praticata esclusivamente sotto controllo medico La polvere deve essere disciolta con il solvente contenuto nella fiala e la soluzione ottenuta deve essere somministrata immediatamente.
L'iniezione va eseguita lentamente in un muscolo (ad es. natica, coscia o parte superiore del braccio) o appena sotto la cute (ad es. nella parete addominale). Le iniezioni intramuscolari debbono essere praticate solo da un medico o da un infermiere. Le iniezioni sottocutanee possono, in alcuni casi, essere eseguite da soli o fatte eseguire da altra persona. Il medico dirà quando e come praticare l'iniezione.
In caso di autosomministrazione, seguire attentamente le istruzioni sotto riportate in modo che Puregon® venga iniettato in modo appropriato e con il minimo disagio.

Fase 1 - Preparazione di Puregon®
Puregon® viene presentato in due fiale di vetro, il contenuto delle quali deve essere mescolato insieme. Per prima cosa, rompere la parte superiore della fiala contenente la soluzione di sodio cloruro, (a, b). Aspirare il liquido nella siringa attraverso l'ago (c). Aprire la seconda fiala contenente la sfera liofilizzata (con il segno di colore nero nella posizione indicata nelle figure a e b) ed aggiungere la soluzione di sodio cloruro precedentemente aspirata nella siringa (d). NON AGITARE, ma far ruotare lentamente la fiala sino a che la soluzione non diventa limpida. Di norma Puregon® si discioglie immediatamente. Se la soluzione contiene particelle o non diventa limpida, essa non deve essere impiegata. Aspirare la soluzione di Puregon® nella siringa vuota (e) e sostituire l'ago usato con uno sterile (f). Tenere infine la siringa con l'ago rivolto verso l'alto e picchiettare delicatamente sulla siringa stessa in modo da costringere le bollicine di aria a salire verso l'alto; spingere quindi il pistone sino a che l'aria non sia stata espulsa e nella siringa sia rimasta solo la soluzione di Puregon® (g).

Fase 2 - Sito dell' iniezione
Iniezione intramuscolare
Il sito migliore ove eseguire l'iniezione intramuscolare di Puregon® è il gluteo. L'area indicata nella figura (il quadrante superiore esterno) è costituita da una ampia zona muscolare poco irrorata e con poche fibre nervose principali. Tendere la pelle aiuta l'ago a penetrare più facilmente ed allontana il tessuto sottostante dal sito di iniezione. Questo aiuta la corretta dispersione della soluzione.
Iniezione sottocutanea
Il sito migliore ove eseguire l'iniezione sottocutanea è la parte dell'addome attorno all'ombelico, dove si trova una notevole quantità di pelle libera e strati di adipe. Pizzicare una ampia zona di pelle tra pollice ed indice. Ad ogni trattamento il punto di iniezione dovrà essere leggermente variato.
E' possibile praticare l'iniezione in altre zone. Il medico o l'infermiere consiglieranno dove praticare l'iniezione.

Fase 3 - Preparazione del sito di iniezione
Alcuni colpetti assestati sul sito di iniezione stimolano le sottili terminazioni nervose ed aiutano ad attenuare il fastidio provocato dall,ingresso dell'ago. Le mani debbono essere lavate ed il sito di iniezione deterso con un disinfettante (ad es. clorexidina 0,5%), al fine di rimuovere i batteri dalla superficie. Pulire circa 5 cm. intorno al punto dove l'ago dovrà penetrare e far asciugare la zona per almeno un minuto prima di proseguire.

Fase 4 - Introduzione dell' ago
Intramuscolo. L'ago deve penetrare completamente, con una inclinazione di 90° rispetto alla superficie della pelle. Introdurre l'ago con un colpetto deciso provoca un fastidio minore

Sottocute. L'ago deve essere introdotto alla base della zona di pelle pizzicata tra le due dita, con una inclinazione di 45° rispetto alla superficie della cute stessa.

Fase 5 - Controllo della corretta posizione dell'ago
Se la posizione dell'ago è corretta, dovrebbe essere alquanto difficile che il pistone possa tornare indietro. La presenza di eventuale sangue nella siringa indica che l'ago è penetrato in una vena od arteria. Se ciò avviene, estrarre l'ago, coprire il sito di iniezione con un tampone bagnato con disinfettante ed applicarvi una certa pressione; il sangue si fermerà in 1 o 2 minuti. Non usare la soluzione contenuta nella siringa ma eliminarla. Ricominciare quindi dalla *Fase 1* impiegando un nuovo ago e nuove fiale di Puregon® e di soluzione di sodio cloruro.

Fase 6 - Iniezione della soluzione
Spingere il pistone **lentamente** e con mano ferma, in modo che la soluzione venga correttamente iniettata e che il tessuto muscolare o cutaneo non risulti danneggiato.

Fase 7 - Rimozione della siringa
Estrarre rapidamente la siringa ed applicare una certa pressione sul sito di iniezione, mediante un tampone bagnato con disinfettante. Un leggero massaggio della parte - mantenendo la pressione - aiuta la dispersione della soluzione di Puregon® ed attenua il fastidio.
Ogni residuo della soluzione deve essere eliminato.
Non mescolare la soluzione di Puregon® con altri medicinali.

SOVRADOSAGGIO
Una dose troppo elevata può causare iperstimolazione delle ovaie. Vedere il paragrafo successivo "Effetti indesiderati" .

EFFETTI INDESIDERATI - Effetti non voluti
Una complicazione grave, dopo somministrazione di FSH, è la iperstimolazione ovarica non voluta. Questo effetto e raro ed il rischio può essere ridotto monitorando attentamente lo sviluppo follicolare durante il trattamento. I primi sintomi di iperstimolazione ovarica possono essere riconosciuti come dolore addominale, sensazione di vomito o diarrea.
In casi più gravi i sintomi possono comprendere ingrossamento delle ovaie, accumulo di liquido a livello dell,addome e/o del torace, incremento del peso corporeo e formazione di coaguli di sangue in circolo. Qualora dovesse presentarsi uno di questi sintomi, anche nel caso che esso compaia alcuni giorni dopo l'ultima iniezione, consultare il medico senza indugio.
Effetti collaterali di minore importanza sono bruciore, dolore, arrossamento, tumefazione e prurito al sito di iniezione.

DATA DI SCADENZA E PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE - Come conservare il medicinale
Tenere Puregon® nell'astuccio originale, in luogo sicuro, fuori della portata dei bambini. Puregon® deve essere conservato al di sotto di 30°C ed al riparo dalla luce. Non congelare.
Sull'etichetta e sull'astuccio è stampata, dopo la parola "SCAD.", la data di scadenza. Non usare Puregon® dopo questa data.
Ogni residuo della soluzione deve essere eliminato.
Questo foglietto è stato aggiornato Settembre 1996

INFORMAZIONI GENERALI DA TENERE PRESENTI PER I MEDICINALI
1. Questo medicinale è stato prescritto solamente per uno specifico problema medico e non deve essere impiegato in altre condizioni mediche.
2. Non dare mai il medicinale a nessun'altra persona e non usare medicinali prescritti ad altre persone.

3. Informare il medico di tutte le medicine che si stanno prendendo. Tenere sempre una scheda con su scritte le medicine usate. Questo è molto importante in caso di incidente.
4. Riportare in Farmacia - per la distruzione - le medicine non usate.
5. Assicurarsi che le persone con le quali si convive o che forniscono assistenza leggano queste informazioni.

97A4587

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(9651432) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.

ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO

LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE

ABRUZZO

◇ **CHIETI**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via A Herio, 21

◇ **L'AQUILA**
LIBRERIA LA LUNA
Viale Persichetti, 9/A

◇ **LANCIANO**
LITOLIBROCARTA
Via Ferro di Cavallo, 43

◇ **PESCARA**
LIBRERIA COSTANTINI DIDATTICA
Corso V Emanuele, 146
LIBRERIA DELL'UNIVERSITA
Via Galilei (ang via Gramsci)

◇ **SULMONA**
LIBRERIA UFFICIO IN
Circonvallazione Occidentale, 10

BASILICATA

◇ **MATERA**
LIBRERIA MONTEMURRO
Via delle Beccherie, 69

◇ **POTENZA**
LIBRERIA PAGGI ROSA
Via Pretoria

CALABRIA

◇ **CATANZARO**
LIBRERIA NISTICO
Via A Daniele, 27

◇ **COSENZA**
LIBRERIA DOMUS
Via Monte Santo, 51/53

◇ **PALMI**
LIBRERIA IL TEMPERINO
Via Roma, 31

◇ **REGGIO CALABRIA**
LIBRERIA L'UFFICIO
Via B Buozzi, 23/A/B/C

◇ **VIBO VALENTIA**
LIBRERIA AZZURRA
Corso V Emanuele III

CAMPANIA

◇ **ANGRI**
CARTOLIBRERIA AMATO
Via dei Goti, 11

◇ **AVELLINO**
LIBRERIA GUIDA 3
Via Vasto, 15
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Matteotti, 30/32
CARTOLIBRERIA CESA
Via G Nappi, 47

◇ **BENEVENTO**
LIBRERIA LA GIUDIZIARIA
Via F Paga, 11
LIBRERIA MASONE
Viale Rettori, 71

◇ **CASERTA**
LIBRERIA GUIDA 3
Via Caduti sul Lavoro, 29/33

◇ **CASTELLAMMARE DI STABIA**
LINEA SCUOLA S a s
Via Raiola, 69/D

◇ **CAVA DEI TIRRENI**
LIBRERIA RONDINELLA
Corso Umberto I, 253

◇ **ISCHIA PORTO**
LIBRERIA GUIDA 3
Via Sogliuzzo

◇ **NAPOLI**
LIBRERIA L ATENEO
Viale Augusto, 168/170
LIBRERIA GUIDA 1
Via Portalba, 20/23
LIBRERIA GUIDA 2
Via Merliani, 118
LIBRERIA I B S
Salita del Casale, 18
LIBRERIA LEGISLATIVA MAJOLO
Via Caravita, 30
LIBRERIA TRAMA
Piazza Cavour, 75

◇ **NOCERA INFERIORE**
LIBRERIA LEGISLATIVA CRISCUOLO
Via Fava, 51,

◇ **POLLA**
CARTOLIBRERIA GM
Via Crispi

◇ **SALERNO**
LIBRERIA GUIDA
Corso Garibaldi, 142

EMILIA-ROMAGNA

◇ **BOLOGNA**
LIBRERIA GIURIDICA CERUTI
Piazza Tribunali, 5/F
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Castiglione, 1/C
EDINFORM S a s
Via Farini, 27

◇ **CARPI**
LIBRERIA BULGARELLI
Corso S Cabassi, 15

◇ **CESENA**
LIBRERIA BETTINI
Via Vescovado, 5

◇ **FERRARA**
LIBRERIA PASELLO
Via Canonica, 16/18

◇ **FORLÌ**
LIBRERIA CAPPELLI
Via Lazzaretto, 51
LIBRERIA MODERNA
Corso A Diaz, 12

◇ **MODENA**
LIBRERIA GOLIARDICA
Via Emilia, 210

◇ **PARMA**
LIBRERIA PIROLA PARMA
Via Farini, 34/D

◇ **PIACENZA**
NUOVA TIPOGRAFIA DEL MAINO
Via Quattro Novembre, 160

◇ **RAVENNA**
LIBRERIA RINASCITA
Via IV Novembre, 7

◇ **REGGIO EMILIA**
LIBRERIA MODERNA
Via Farini, 1/M

◇ **RIMINI**
LIBRERIA DEL PROFESSIONISTA
Via XXII Giugno, 3

FRIULI-VENEZIA GIULIA

◇ **GORIZIA**
CARTOLIBRERIA ANTONINI
Via Mazzini, 16

◇ **PORDENONE**
LIBRERIA MINERVA
Piazzale XX Settembre, 22/A

◇ **TRIESTE**
LIBRERIA EDIZIONI LINT
Via Romagna, 30
LIBRERIA TERGESTE
Piazza Borsa, 15 (gall Tergesteo)

◇ **UDINE**
LIBRERIA BENEDETTI
Via Mercatovecchio, 13
LIBRERIA TARANTOLA
Via Vittorio Veneto, 20

LAZIO

◇ **FROSINONE**
CARTOLIBRERIA LE MUSE
Via Marittima, 15

◇ **LATINA**
LIBRERIA GIURIDICA LA FORENSE
Viale dello Statuto, 28/30

◇ **RIETI**
LIBRERIA LA CENTRALE
Piazza V Emanuele, 8

◇ **ROMA**
LIBRERIA DE MIRANDA
Viale G Cesare, 51/E-F-G
LIBRERIA GABRIELE MARIA GRAZIA
c/o Pretura Civile, piazzale Clodio
LA CONTABILE
Via Tuscolana, 1027
LIBRERIA IL TRITONE
Via Tritone, 61/A
LIBRERIA L'UNIVERSITARIA
Viale Ippocrate, 99
LIBRERIA ECONOMICO GIURIDICA
Via S Maria Maggiore, 121
CARTOLIBRERIA MASSACCESI
Viale Manzoni, 53/C-D
LIBRERIA MEDICHINI
Via Marcantonio Colonna, 68/70

◇ **SORA**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Abruzzo, 4

◇ **TIVOLI**
LIBRERIA MANNELLI
Viale Mannelli, 10

◇ **VITERBO**
LIBRERIA DE SANTIS
Via Venezia Giulia, 5
LIBRERIA "AR"
Palazzo Uffici Finanziari - Pietrare

LIGURIA

◇ **CHIAVARI**
CARTOLERIA GIORGINI
Piazza N S dell Orto, 37/38

◇ **GENOVA**
LIBRERIA GIURIDICA BALDARO
Via XII Ottobre, 172/R

◇ **IMPERIA**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Viale Matteotti, 43/A-45

◇ **LA SPEZIA**
CARTOLIBRERIA CENTRALE
Via dei Colli, 5

LOMBARDIA

◇ **BERGAMO**
LIBRERIA ANTICA E MODERNA
LORENZELLI
Viale Giovanni XXIII, 74

◇ **BRESCIA**
LIBRERIA QUERINIANA
Via Trieste, 13

◇ **BRESSO**
CARTOLIBRERIA CORRIDONI
Via Corrdoni, 11

◇ **BUSTO ARSIZIO**
CARTOLIBRERIA CENTRALE BORAGNO
Via Milano, 4

◇ **COMO**
LIBRERIA GIURIDICA BERNASCONI
Via Mentana, 15
NANI LIBRI E CARTE
Via Cairoli, 14

◇ **CREMONA**
LIBRERIA DEL CONVEGNO
Corso Campi, 72

◇ **GALLARATE**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Piazza Risorgimento, 10
LIBRERIA TOP OFFICE
Via Torino, 8

◇ **LECCO**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Corso Mart Liberazione, 100/A

◇ **LODI**
LA LIBRERIA S a s
Via Defendente, 32

◇ **MANTOVA**
LIBRERIA ADAMO DI PELLEGRINI
Corso Umberto I, 32

◇ **MILANO**
LIBRERIA CONCESSIONARIA
IPZS-CALABRESE
Galleria V Emanuele II, 15

◇ **MONZA**
LIBRERIA DELL'ARENGARIO
Via Mapelli, 4

◇ **SONDRIO**
LIBRERIA MAC
Via Caimi, 14

Segue: **LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE**

◇ **VARESE**
LIBRERIA PIROLA DI MITRANO
Via Albuzzi, 8

MARCHE

◇ **ANCONA**
LIBRERIA FOGOLA
Piazza Cavour, 4/5/6
◇ **ASCOLI PICENO**
LIBRERIA PROSPERI
Largo Crivelli, 8
◇ **MACERATA**
LIBRERIA UNIVERSITARIA
Via Don Minzoni, 6
◇ **PESARO**
LIBRERIA PROFESSIONALE MARCHIGIANA
Via Mameli, 34
◇ **S. BENEDETTO DEL TRONTO**
LA BIBLIOFILA
Viale De Gasperi, 22

MOLISE

◇ **CAMPOBASSO**
CENTRO LIBRARIO MOLISANO
Viale Manzoni, 81/83
LIBRERIA GIURIDICA DI E M
Via Capriglione, 42-44

PIEMONTE

◇ **ALBA**
CASA EDITRICE ICAP
Via Vittorio Emanuele, 19
◇ **ALESSANDRIA**
LIBRERIA INTERNAZIONALE BERTOLOTTI
Corso Roma, 122
◇ **ASTI**
LIBRERIA BORELLI
Corso V Alfieri, 364
◇ **BIELLA**
LIBRERIA GIOVANNACCI
Via Italia, 14
◇ **CUNEO**
CASA EDITRICE ICAP
Piazza dei Galimberti, 10
◇ **NOVARA**
EDIZIONI PIROLA E MODULISTICA
Via Costa, 32
◇ **TORINO**
CARTIERE MILIANI FABRIANO
Via Cavour, 17
◇ **VERBANIA**
LIBRERIA MARGAROLI
Corso Mameli, 55 - Intra

PUGLIA

◇ **ALTAMURA**
LIBRERIA JOLLY CART
Corso V Emanuele, 16
◇ **BARI**
CARTOLIBRERIA QUINTILIANO
Via Arcidiacono Giovanni, 9
LIBRERIA PALOMAR
Via P Amedeo, 176/B
LIBRERIA LATERZA GIUSEPPE & FIGLI
Via Sparano, 134
LIBRERIA FRATELLI LATERZA
Via Crisanzio, 16
◇ **BRINDISI**
LIBRERIA PIAZZO
Piazza Vittoria, 4
◇ **CERIGNOLA**
LIBRERIA VASCIAVEO
Via Gubbio, 14
◇ **FOGGIA**
LIBRERIA ANTONIO PATIERNO
Via Dante, 21
◇ **LECCE**
LIBRERIA LECCE SPAZIO VIVO
Via Palmieri, 30
◇ **MANFREDONIA**
LIBRERIA IL PAPIRO
Corso Manfredi, 126
◇ **MOLFETTA**
LIBRERIA IL GHIGNO
Via Campanella, 24

◇ **TARANTO**
LIBRERIA FUMAROLA
Corso Italia, 229

SARDEGNA

◇ **CAGLIARI**
LIBRERIA F LLI DESSÌ
Corso V Emanuele, 30/32
◇ **ORISTANO**
LIBRERIA CANU
Corso Umberto I, 19
◇ **SASSARI**
LIBRERIA AKA
Via Roma, 42
LIBRERIA MESSAGGERIE SARDE
Piazza Castello, 11

SICILIA

◇ **ACIREALE**
CARTOLIBRERIA BONANNO
Via Vittorio Emanuele, 194
LIBRERIA S G C ESSEGICI S a s
Via Caronda, 8/10
◇ **AGRIGENTO**
TUTTO SHOPPING
Via Panoramica dei Templi, 17
◇ **ALCAMO**
LIBRERIA PIPITONE
Viale Europa, 61
◇ **CALTANISSETTA**
LIBRERIA SCIASCIA
Corso Umberto I, 111
◇ **CASTELVETRANO**
CARTOLIBRERIA MAROTTA & CALIA
Via Q Sella, 106/108
◇ **CATANIA**
LIBRERIA ARLIA
Via Vittorio Emanuele, 62
LIBRERIA LA PAGLIA
Via Etnea, 393
LIBRERIA ESSEGICI
Via F Riso, 56
◇ **ENNA**
LIBRERIA BUSCEMI
Piazza Vittorio Emanuele, 19
◇ **GIARRE**
LIBRERIA LA SENORITA
Corso Italia, 132/134
◇ **MESSINA**
LIBRERIA PIROLA MESSINA
Corso Cavour, 55
◇ **PALERMO**
LIBRERIA CICALA INGUAGGIATO
Via Villaermosa, 28
LIBRERIA FORENSE
Via Maqueda, 185
LIBRERIA MERCURIO LI CA M
Piazza S G Bosco, 3
LIBRERIA S F FLACCOVIO
Piazza V E Orlando, 15/19
LIBRERIA S F FLACCOVIO
Via Ruggero Settimo, 37
LIBRERIA FLACCOVIO DARIO
Viale Ausonia, 70
LIBRERIA SCHOOL SERVICE
Via Galletti, 225
◇ **S. GIOVANNI LA PUNTA**
LIBRERIA DI LORENZO
Via Roma, 259
◇ **TRAPANI**
LIBRERIA LO BUE
Via Cascio Cortese, 8
LIBRERIA GIURIDICA DI SAFINA
Corso Italia, 81

TOSCANA

◇ **AREZZO**
LIBRERIA PELLEGRINI
Via Cavour, 42
◇ **FIRENZE**
LIBRERIA ALFANI
Via Alfani, 84/86 R
LIBRERIA MARZOCCO
Via de' Martelli, 22 R
LIBRERIA PIROLA «già Etruria»
Via Cavour, 46 R
◇ **GROSSETO**
NUOVA LIBRERIA S n c
Via Mille, 6/A
◇ **LIVORNO**
LIBRERIA AMEDEO NUOVA
Corso Amedeo, 23/27
LIBRERIA IL PENTAFOGLIO
Via Fiorenza, 4/B
◇ **LUCCA**
LIBRERIA BARONI ADRI
Via S Paolino, 45/47
LIBRERIA SESTANTE
Via Montanara, 37
◇ **MASSA**
LIBRERIA IL MAGGIOLINO
Via Europa, 19
◇ **PISA**
LIBRERIA VALLERINI
Via dei Mille, 13
◇ **PISTOIA**
LIBRERIA UNIVERSITARIA TURELLI
Via Macalle, 37
◇ **PRATO**
LIBRERIA GORI
Via Ricasoli, 25
◇ **SIENA**
LIBRERIA TICCI
Via Terme, 5/7
◇ **VIAREGGIO**
LIBRERIA IL MAGGIOLINO
Via Puccini, 38

TRENTINO-ALTO ADIGE

◇ **BOLZANO**
LIBRERIA EUROPA
Corso Italia, 6
◇ **TRENTO**
LIBRERIA DISERTORI
Via Diaz, 11

UMBRIA

◇ **FOLIGNO**
LIBRERIA LUNA
Via Gramsci, 41
◇ **PERUGIA**
LIBRERIA SIMONELLI
Corso Vannucci, 82
LIBRERIA LA FONTANA
Via Sicilia, 53
◇ **TERNI**
LIBRERIA ALTEROCCA
Corso Tacito, 29

VENETO

◇ **CONEGLIANO**
CARTOLERIA CANOVA
Corso Mazzini, 7
◇ **PADOVA**
IL LIBRACCIO
Via Portello, 42
LIBRERIA DIEGO VALERI
Via Roma, 114
◇ **ROVIGO**
CARTOLIBRERIA PAVANELLO
Piazza V Emanuele, 2
◇ **TREVISO**
CARTOLIBRERIA CANOVA
Via Calmaggiore, 31
◇ **VENEZIA**
CENTRO DIFFUSIONE PRODOTTI I P Z S
S Marco 1893/B - Campo S Fantin
LIBRERIA GOLDONI
Via S Marco 4742/43
◇ **VERONA**
LIBRERIA GIURIDICA EDITRICE
Via Costa, 5
LIBRERIA GROSSO GHELFI BARBATO
Via G Carducci, 44
LIBRERIA L E G I S
Via Adigetto, 43
◇ **VICENZA**
LIBRERIA GALLA 1880
Corso Palladio, 11

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:
- **presso le Agenzie dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10 e via Cavour, 102;**
- **presso le Librerie concessionarie indicate nelle pagine precedenti.**

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Direzione Marketing e Commerciale - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 Roma, versando l'importo, *maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n.* 387001
Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono con pagamento anticipato, presso le agenzie in Roma e presso le librerie concessionarie.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1997

Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio e termine al 31 dicembre 1997
i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1997 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1997

PARTE PRIMA - SERIE GENERALE E SERIE SPECIALI
Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

Tipo A - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari
- annuale L. 440.000
- semestrale L. 250.000

Tipo A1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i soli supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi
- annuale L. 360.000
- semestrale L. 200.000

Tipo A2 - Abbonamento ai supplementi ordinari contenenti i soli provvedimenti non legislativi
- annuale L. 100.000
- semestrale L. 60.000

Tipo B - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale
- annuale L. 92.500
- semestrale L. 60.500

Tipo C - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee
- annuale L. 236.000
- semestrale L. 130.000

Tipo D - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali
- annuale L. 92.000
- semestrale L. 59.000

Tipo E - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni
- annuale L. 231.000
- semestrale L. 126.000

Tipo F - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari, ed ai fascicoli delle quattro serie speciali
- annuale L. 950.000
- semestrale L. 514.000

Tipo F1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi e ai fascicoli delle quattro serie speciali (escluso tipo A2)
- annuale L. 850.000
- semestrale L. 450.000

Integrando con la somma di **L. 125.000** *il versamento relativo al tipo di abbonamento della* Gazzetta Ufficiale, *parte prima, prescelto si riceverà anche l'Indice repertorio annuale cronologico per materie 1997*

Prezzo di vendita di un fascicolo della *serie generale*	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo delle *serie speciali I, II e III*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo della *IV serie speciale Concorsi ed esami*	L.	2.800
Prezzo di vendita di un fascicolo *indici mensili*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	L.	140.000
Prezzo di vendita di un fascicolo ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	L.	91.000
Prezzo di vendita di un fascicolo	L.	8.000

Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 1997
(Serie generale - Supplementi ordinari - Serie speciali)

Abbonamento annuo (52 spedizioni raccomandate settimanali)	L.	1.300.000
Vendita singola ogni microfiches contiene fino a 96 pagine di Gazzetta Ufficiale	L.	1.500
Contributo spese per imballaggio e spedizione raccomandata (da 1 a 10 microfiches)	L.	4.000

N.B. — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%

PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	L.	410.000
Abbonamento semestrale	L.	245.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.550

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, *nonché quelli di vendita dei fascicoli delle* annate arretrate, *compresi i supplementi ordinari e straordinari, sono* raddoppiati

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione dei dati riportati sulla relativa fascetta di abbonamento

Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA
abbonamenti ☎ (06) 85082149/85082221 - vendita pubblicazioni ☎ (06) 85082150/85082276 - inserzioni ☎ (06) 85082145/85082189

L. 4.500